



HAL
open science

Analyse des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-Normandie

Anne-Laure Durand

► **To cite this version:**

Anne-Laure Durand. Analyse des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-Normandie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01063996

HAL Id: dumas-01063996

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063996>

Submitted on 15 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 2014

par

Anne-Laure DURAND

Né(e) le 17/11/1989

à Bois-Guillaume

Analyse des consommations antibiotiques et des résistances
bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-
Normandie

Président du jury : Madame le Professeur Martine PESTEL-CARON

Membres du jury : Madame le Docteur Elise REMY

Madame le Docteur Christine THARASSE-BLOCH

Monsieur le Docteur Manuel ETIENNE

Remerciements

Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Merci à Mme Pestel-Caron, microbiologiste et Maître de conférence de l'UFR de médecine-pharmacie de Rouen, d'avoir accepté de diriger ma thèse, de me donner des orientations précises et de m'avoir consacré le temps nécessaire.

Merci à Elise Rémy, pharmacien coordonnateur de l'OMéDIT, de m'avoir aidé dans le choix du sujet, d'avoir accepté de co-diriger cette thèse avec Mme Pestel-Caron et de m'avoir consacré du temps.

Merci à Manuel Etienne, infectiologue au CHU de Rouen, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour m'avoir mis à disposition, la documentation nécessaire durant mon stage au sein de son service et pour l'intérêt qu'il a manifesté pour mes travaux de recherche.

Merci à Mme Tharasse-Bloch, Maître de conférences de l'UFR de médecine-pharmacie de Rouen, pour avoir accepté d'examiner mon mémoire et de faire partie de mon jury de thèse.

Enfin merci aux huit établissements de santé de la région pour avoir pris le temps de m'envoyer leurs données de consommation antibiotiques et de résistances bactériennes.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014 U.F.R. DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DE ROUEN**

DOYEN : Pierre FREGER

ASSEESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET –
C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-
GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E.
COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT –
J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R.
LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H.
MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF –
A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-
DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE
– C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique-Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie -Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato-vénéréologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie

Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>surnombre</i>)	UFR	Immunologie
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovase)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des Matières

Table des illustrations	14
Liste des abréviations	19
Introduction	21
1. Rappel historique et bibliographique	24
1.1. Les antibiotiques, la révolution médicale du XXème siècle	24
1.2. L'antibiorésistance : le revers de la médaille	26
1.2.1. Les mécanismes de la résistance	26
1.2.1.1. La résistance naturelle	26
1.2.1.2. La résistance acquise	27
1.2.1.3. La multi résistance	29
1.2.2. Facteurs contribuant à la résistance des antibiotiques	32
1.2.2.1. Utilisation des antibiotiques chez l'homme	32
1.2.2.2. Les antibiotiques dans l'agriculture et l'élevage	33
1.2.2.3. Tourisme médical et voyages	41
1.2.3. Epidémiologie de la résistance	48
1.2.3.1 Situation en Europe	49
1.2.3.2 Situation en France	60
1.3. Surveillance épidémiologique de la résistance et politique de bon usage des antibiotiques	62
1.3.1. Les actions de surveillance de l'Union Européenne	62
1.3.2. La stratégie française	65
1.3.2.1. Surveillance des consommations et des résistances	65
1.3.2.2. Politiques de bon usage des antibiotiques	69
1.3.2.3. Politique régionale	80

1. Travail expérimental	83
2.1. Contexte	83
2.2. Objectifs	83
2.3. Méthode	85
2.3.1. Période	85
2.3.2. Etablissements de santé inclus	85
2.3.3. Données recueillies	87
2.3.4. Analyse des données	89
2.4. Résultats	91
2.4.1. Evolution des consommations antibiotiques sur trois ans des huit établissements	91
2.4.1.1. Consommation totale	91
2.4.1.2. Consommation des quatre familles « cibles »	93
2.4.1.3. Consommation par molécule	93
2.4.2. Comparaison inter établissement	104
2.4.2.1. Consommation par famille et molécule	104
2.4.3. Politique d'utilisation des antibiotiques	123
2.4.4. Données de résistance bactérienne	128
2.4.4.1. Evolution sur trois ans	129
2.4.4.2. Comparaison inter établissement	131
2.4.5. Confrontation des données de consommation antibiotique et de résistance bactérienne	135
2.5. Discussion	139
Conclusion	155
Annexes	158
Références bibliographiques	196

Table des illustrations

Tableau 1 : Etablissements de santé de l'étude

Tableau 2 : Données administratives 2012 du CHU Charles Nicole

Tableau 3 : Données administratives 2012 des 4 CH

Tableau 4 : Données administratives 2012 du CRLCC Henri Becquerel

Tableau 5 : Données administratives 2012 des deux SSR

Tableau 6 : Consommation totale en nombre de DDJ/1000JH et pourcentage de variation 2012/2010 par établissement

Tableau 7 : Consommations d'antibiotiques, regroupés par famille selon la classification ATC, en nombre de DDJ/1000JH des huit établissements de l'étude

Tableau 8 : Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par type d'établissement

Tableau 9 : Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par établissement

Tableau 10 : Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par établissement

Tableau 11 : Pourcentages de variation 2012/2010 par famille et par type d'établissement

Tableau 12 : Récapitulatif des consommations et des pourcentages de variation de 2010 à 2012 des huit établissements de santé

Tableau 13 : Comparaison des consommations de glycopeptides

Tableau 14 : Comparaison des consommations de fluoroquinolones orales et injectables

Tableau 15 : Comparaison des consommations de carbapénèmes

Tableau 16 : Comparaison des consommations de C3G orales et injectables

Tableau 17 : Comparaison de la consommation 2012 de glycopeptides

Tableau 18 : Comparaison de la consommation 2012 de C3G orales et injectables

Tableau 19 : Comparaison de la consommation 2012 de fluoroquinolonessorales et injectables

- Tableau 20** : Comparaison de la consommation 2012 de carbapénèmes
- Tableau 21** : Comparaison de la consommation 2012 de glycopeptides
- Tableau 22** : Comparaison de la consommation 2012 de C3G orales et injectables
- Tableau 23** : Comparaison de la consommation 2012 de fluoroquinolones orales et injectables
- Tableau 24** : Comparaison de la consommation 2012 de carbapénèmes
- Tableau 25** : Comparaison des consommations de glycopeptides
- Tableau 26** : Comparaison des consommations de C3G
- Tableau 27** : Comparaison des consommations de fluoroquinolones
- Tableau 28** : Comparaison des consommations de carbapénèmes
- Tableau 29** : Résultats ICATB 2010 et 2012 détaillés par item
- Tableau 30** : Evolution des classes de performance et scores des établissements de 2010 à 2012
- Tableau 31** : Données de résistance du CHU de Rouen et médiane nationale des CHU pour chacune des espèces bactériennes
- Tableau 32** : Données de résistance des deux SSR de l'étude et médiane nationale des SSR pour chacune des espèces bactériennes
- Tableau 33** : DI des 4 CH de l'étude et médiane nationale des CH pour chacune des espèces bactériennes
- Tableau 34** : Pourcentages de résistance des 4 CH de l'étude et médiane nationale des CH pour chacune des espèces bactériennes
- Tableau 35** : Comparaison des données de résistance de chaque espèce bactérienne du CRLCC Henri Becquerel à la médiane nationale

- Figure 1** : Cibles et mécanismes d'action des antibiotiques
- Figure 2** : Mécanisme de pression de sélection, d'après Centers for disease Control and Prevention
- Figure 3** : Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme
- Figure 4** : Tonnage d'antibiotiques vendus en France
- Figure 5** : Niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en France
- Figure 6** : Evolution de l'exposition aux fluoroquinolones
- Figure 7** : Evolution de l'exposition aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération par voie parentérale (ALEA)
- Figure 8** : worldwide émergence and spread of carbapenemases (mars 2011)
- Figure 9** : Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée
- Figure 10** : Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2013, par mois de signalement
- Figure 11** : Episodes d'infections à EPC en France, de 2004 à 2013, en lien avec un pays étranger
- Figure 12** : Episodes d'EPC en France de 2004 à 2013, par principaux pays impliqués et type de carbapénèmases
- Figure 13** : Historique des antibiotiques et des résistances bactériennes
- Figure 14** : Pourcentage de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) en 2012 en Europe
- Figure 15** : Pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2012 en Europe
- Figure 16** : Pourcentage de souches d'*E. coli* isolées d'infections invasives avec une résistance aux C3G en 2009 (en haut) et 2012 (en bas) en Europe
- Figure 17** : Pourcentage de souches de *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives résistantes aux C3G en Europe en 2009 (en haut) et 2012 (en bas)
- Figure 18** : Pourcentage de souches de *P. aeruginosa* isolées d'infections invasives résistantes aux C3G en Europe en 2009 (haut) et 2012 (bas)

- Figure 19 :** Pourcentage de souches de *S. aureus* isolés d'infections invasives avec une résistance à la méticilline (SARM), en Europe en 2009 (en haut) et 2012 (en bas)
- Figure 20 :** Pourcentage de souches de *K. pneumonia* isolées d'infections invasives présentant une résistance aux carbapénèmes, EU/EEA, 2009 (en haut) et 2012 (en bas)
- Figure 21 :** Proportion de souches d' *E. faecium* isolées d'infections invasives résistantes à la vancomycine, Europe, 2009 (en haut) et 2012 (en bas)
- Figure 22 :** Pourcentage de souches d' *Acinetobacter sp* isolées d'infections invasives avec une résistance aux carbapénèmes, 2012, Europe
- Figure 23 :** Densités d'incidence des SARM et EBLSE pour 1000 Journées d'Hospitalisation (JH) entre 2002 et 2011 en France
- Figure 24 :** Chiffres clés des bactéries cibles de la surveillance EARS-Net France 2012
- Figure 25 :** Organigramme des acteurs impliqués dans la surveillance des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes
- Figure 26 :** Axes stratégiques et mesures du plan antibiotique 2011-2016
- Figure 27 :** Résultats régionaux de l'indicateur ICATB V1 en 2011
- Figure 28 :** Evolution de la consommation de glycopeptides de 2010 à 2012 dans les 8 établissements
- Figure 29 :** Evolution de la consommation de glycopeptides par établissement de santé de 2010 à 2012
- Figure 30 :** Evolution de la consommation de fluoroquinolones de 2010 à 2012 dans les 8 établissements
- Figure 31 :** Evolution des consommations de fluoroquinolones par établissement de 2010 à 2012
- Figure 32 :** Evolution de la consommation de C3G de 2010 à 2012 dans les 8 établissements
- Figure 33 :** Evolution des consommations de C3G par établissement de 2010 à 2012
- Figure 34 :** Evolution des consommation de carbapénèmes de 2010 à 2012 dans les 8 établissements

Figure 35 : Evolution des consommations de carbapénèmes par établissement de 2010 à 2012

Figure 36 : Consommations moyennes de glycopeptides des deux SSR

Figure 37 : Consommations de C3G orales et injectables des deux SSR

Figure 38 : Consommations moyennes de fluoroquinolones orales et injectables des deux SSR

Figure 39 : Consommations moyennes de carbapénèmes des deux SSR

Figure 40 : Consommations moyennes de glycopeptides des 4 CH

Figure 41 : Consommations moyennes de C3G orales et injectables des 4 CH

Figure 42 : Consommations moyennes de fluoroquinolones orales et injectables des 4 CH

Figure 43 : Consommations moyennes de carbapénèmes des 4 CH

Figure 44 : Evolution des DI des cinq espèces bactériennes des 8 établissements (moyennes)

Figure 45 : Evolution des pourcentages moyens de résistance des cinq espèces bactériennes (8 établissements inclus)

Figure 46 : Consommation de glycopeptides et incidence des SARM

Figure 47 : Consommation de ceftriaxone et incidence des souches d'*E. coli* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone

Figure 48 : Consommation de ceftriaxone et incidence des souches d'*E. cloacae* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone

Figure 49 : Consommation de C3G actives sur *P.aeruginosa* et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème

Figure 50 : Consommation de ciprofloxacine et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ciprofloxacine

Figure 51 : Consommation d'ertapénème et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème

Liste des abréviations

ABRI :	<i>Acinetobacter Baumannii</i> Résistant à l'Imipénème
ANSES :	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM :	Agence National de Sécurité du Médicament
ARLIN :	Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ARS :	Agence Régionale de Santé
ATC-OMS :	Anatomique Thérapeutique Chimique - Organisation Mondiale de la Santé
BHRe :	Bactérie Hautement Résistante émergente
BMR :	Bactérie MultiRésistante
CCLIN :	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CH :	Centre Hospitalier
CHU :	Centre Hosiptalo-Universitaire
CME :	Commission Médicale d'Etablissement
CRLCC :	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
C3G :	Céphalosporine de 3 ^{ème} Génération
DGS :	Direction Générale de la Santé
DI	Densité d'Incidence
EARSS :	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EBLSE :	Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
E-Case :	Entérobactérie résistante aux bêta-lactamines par hyperproduction de Céphalosporinase
ECDC :	Centre Européen de Contrôle Des maladies
EPC :	Entérobactérie Productrice de Carbapénèmases

ERG/ERV :	Entérobactéries Résistantes aux Glycopeptides /Vancomycine
ESVAC :	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
HCSP :	Haut Conseil de la Santé Public
ICATB :	Indicateur Composite de Bon usage des Antibiotiques
InVS :	Institut national de Veille Sanitaire
JH :	Journée d'Hospitalisation
OMÉDIT :	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques
ONERBA :	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PART :	<i>Pseudomonas Aerugionosa</i> Résistant à la Ticarcilline
Péni-R :	Résistant à la Pénicilline
RAISIN :	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SARM :	<i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Méricilline
SSR :	Soins de Suite et Réadaptation

Introduction

Suite à la découverte en 1928 par Alexander Fleming de la pénicilline et de son utilisation à partir de la seconde guerre mondiale, de nombreuses familles d'antibiotiques ont été mises au point permettant ainsi de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20^{ème} siècle. Mais dès 1945, le « père » de la pénicilline avait prévenu des risques liés à une mauvaise utilisation de sa découverte : dans un article publié dans le New York Times - *Penicillin's finder Assay its future* - il indiquait qu'un usage massif des antibiotiques « aboutirait, non à l'élimination de l'infection, mais à apprendre aux microbes à résister à la pénicilline, microbes qui seraient ensuite transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait plus guérir ». ¹

Aujourd'hui, la prescription d'antibiotiques reste encore banalisée chez l'homme comme chez l'animal, et la France demeure parmi les plus gros consommateurs en Europe occupant la 4^{ème} place pour la médecine humaine² et même la 2^{ème} place pour le domaine vétérinaire³.

Ces mésusages et « sur-usages » participent à l'émergence de bactéries hautement résistantes, dont la dissémination s'est récemment accélérée au niveau mondial. Ces bactéries, insensibles à la plupart, voire à tous les antibiotiques disponibles, font craindre un retour à l'ère pré antibiotique d'autant plus que le nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché est aujourd'hui limité⁴.

Devant ce problème de santé public majeur, la France a mis en place une politique en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation des antibiotiques, conformément aux recommandations de l'Union Européenne.

Cette politique vise à renforcer l'utilisation rationnelle de ces médicaments et à atteindre l'objectif fixé par le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 en matière de réduction de leur consommation : -25% d'ici à 2016⁵.

Tous les établissements de santé sont incités à suivre leur consommation d'antibiotiques et à produire un indicateur composite reflétant la politique de bon usage des antibiotiques

(ICATB). Sur la base du volontariat, ils communiquent leur résultat aux Comité et ou Antennes Régionales de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (CCLIN/ARLIN) et de façon plus aléatoire aux Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation thérapeutique (OMÉDIT) de leur région.

Le 18 novembre 2013, à l'occasion de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques, les ministres de la santé et de l'agriculture ont dévoilé leur plan de bataille pour la lutte contre l'antibiorésistance⁶.

Trois axes d'orientation ont été retenus.

En premier lieu, le bon usage des antibiotiques doit être favorisé par :

- la généralisation d'un référent hospitalier sur les antibiotiques dans tous les établissements, y compris les Etablissements Hospitaliers pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ;
- le développement de l'utilisation des Tests Rapides d'orientation Diagnostique (TDR) ;
- la mise en place de référentiels permettant de limiter la durée de prescription et de délivrance de certains antibiotiques ;
- l'élaboration de nouvelles recommandations de bonne pratique par la Haute Autorité de Santé (HAS) est prévue.

Ensuite, il est envisagé de préserver certains antibiotiques identifiés comme « critiques ».

La ministre de la santé souhaite ainsi renforcer la réserve hospitalière, mettre en place au niveau européen un statut particulier pour les antibiotiques, et expérimenter la délivrance à l'unité dans 200 à 300 pharmacies volontaires⁶.

Enfin, l'information de tous les citoyens et la mobilisation de tous les professionnels constituent le dernier axe de lutte. Un indicateur hospitalier permettant d'évaluer l'exposition aux antibiotiques des établissements (ICATB Version 2) sera accessible au grand public.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter une analyse rétrospective des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes de huit établissements de santé de Haute-Normandie.

L'intérêt de l'étude est de procéder à une analyse, évolutive et comparative, des consommations inter établissement sur les trois années, et de rechercher une corrélation entre consommation des antibiotiques et résistances bactériennes.

Cette étude s'intègre dans les actions du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, dont les actions 11 et 12 de ce plan relatives à la surveillance, soulignent notamment l'intérêt d'un suivi et d'une analyse des consommations⁵.

Le 1^{er} chapitre consiste en un rappel historique et bibliographique sur les antibiotiques et les résistances bactériennes complété par une analyse des politiques mises en œuvre en Europe et en France pour maîtriser les consommations d'antibiotiques et l'émergence des résistances.

Le 2^{ème} chapitre porte sur le travail expérimental réalisé en collaboration avec l'OMÉDIT de Haute-Normandie et avec la participation du laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen.

1 : Rappel historique et bibliographique

1.1. Les Antibiotiques, la révolution médicale du XX^{ème} siècle

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine débute avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, et la mise en évidence de son pouvoir antibactérien *in Vivo* par Florey et Chain en 1938 qui signera l'entrée dans la médecine moderne⁷.

L'avènement des antibiotiques a constitué un formidable progrès thérapeutique. Leur utilisation a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux infections bactériennes souvent voire toujours fatales, comme la tuberculose et les méningites bactériennes. Les antibiotiques contribueront également à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées aux infections chez les patients fragilisés sous chimiothérapies immunosuppressives. Ils permettront également la réalisation de certaines interventions chirurgicales comme les transplantations d'organes.

Il existe aujourd'hui plusieurs familles d'antibiotiques composées de molécules naturelles, semi synthétiques ou de synthèse, qui inhibent spécifiquement une espèce bactérienne ou une ou plusieurs familles bactériennes.

Cinq grandes catégories peuvent être différenciées :

- ⇒ les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne : **bêta-lactamines** (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames), **glycopeptides** (vancomycine, teicoplanine), **fosfomycine** ;
- ⇒ les inhibiteurs de la synthèse protéique par liaison au ribosome : **aminosides, tétracyclines, macrolides et apparentés (lincosamides-streptogramine), phénicolés, acide fucidique, oxazolidinones** ;
- ⇒ les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques : **quinolones, rifamycines** ;
- ⇒ les inhibiteurs de la synthèse microbienne de l'acide folique, coenzyme indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques : **sulfamides** ;
- ⇒ les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique : **polypeptides** (daptomycine, bacitracine, polymyxines);

⇒ les antibiotiques agissant sur la structure de l'ADN : **nitrofuranes** et **nitroimidazolés**.

La toxicité des antibiotiques vis-à-vis des bactéries s'explique par l'inhibition d'une étape précise d'une fonction bactérienne, comme l'illustre la figure 1.

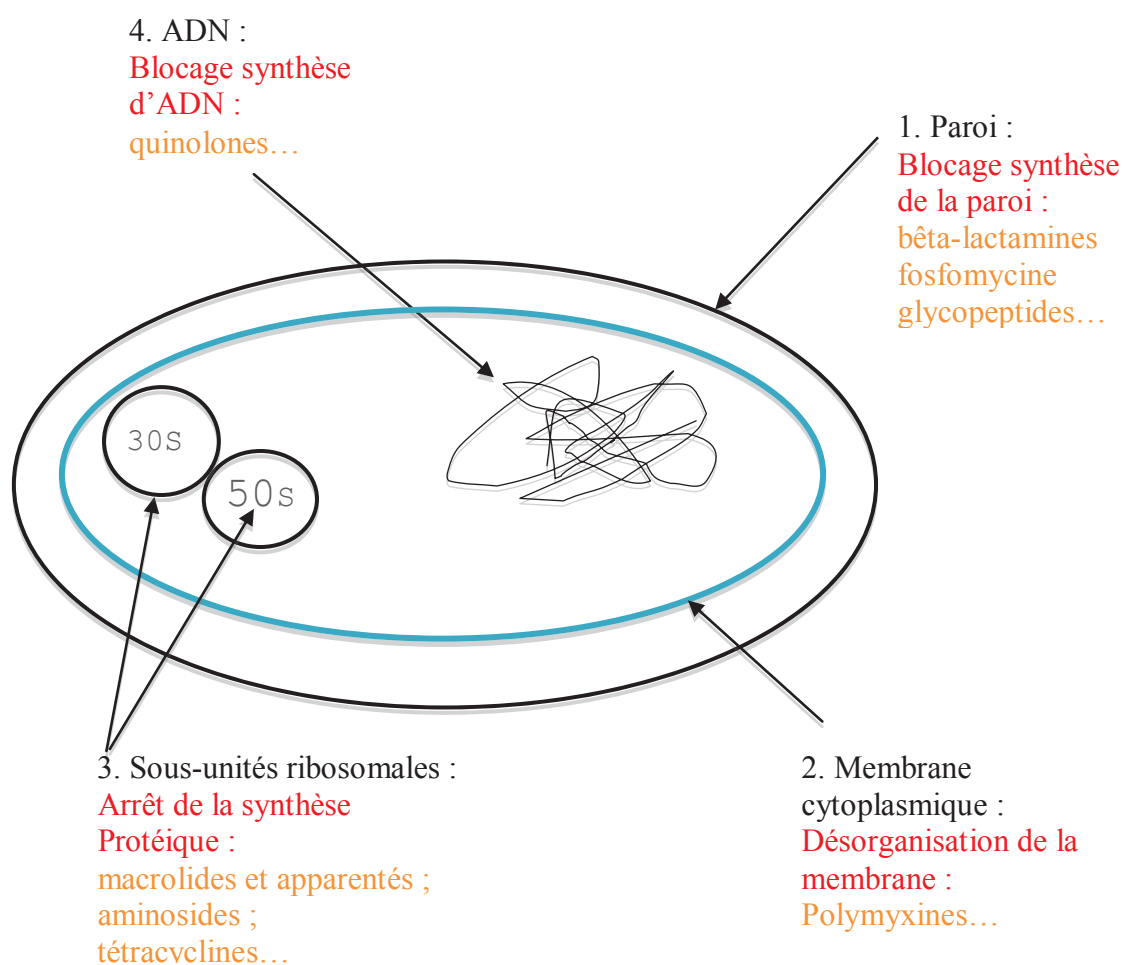


Figure 1 : Cibles et mécanismes d'action des antibiotiques

Leur spectre d'activité sera déterminé par :

- l'existence de la cible sur laquelle ils peuvent agir dans la bactérie ;
- leur capacité à atteindre la cible ;
- la capacité de la bactérie à résister à l'agression qu'ils déterminent.

Mais les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres.

Dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les antibiotiques peuvent affecter beaucoup plus largement toutes les bactéries hébergées dans celui-ci, commensales ou pathogènes. Et toutes ces bactéries ont une exceptionnelle capacité d'adaptation : elles sont capables, en particulier, d'acquérir des résistances par de multiples mécanismes (mutations, acquisition de supports mobiles portant des gènes de résistance...).

Aussi, le premier et incontournable effet « indésirable » de toute prescription d'antibiotiques est la sélection de résistance⁷.

1.2. L'antibiorésistance: le revers de la médaille

1.2.1. Les mécanismes de la résistance

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que leur apparition.

On en distingue deux types : la résistance naturelle et la résistance acquise.

1.2.1.1. La résistance naturelle⁸

Aujourd'hui souvent d'origines synthétiques et produits par l'homme, les antibiotiques sont au départ des substances naturelles produites par des champignons mais aussi par certaines bactéries pour se "défendre" contre les autres bactéries. Les bactéries n'étant pas suicidaires, les premières qui ont appris à synthétiser des antibiotiques ont développé dans le même temps les moyens de s'en protéger. Il s'agit là de résistance naturelle aux antibiotiques.

La résistance naturelle ou intrinsèque d'une espèce ou d'un genre est une caractéristique innée, stable appartenant à l'ensemble des souches de cette espèce ou de ce genre. Elle est

transmissible à la descendance car portée par le chromosome (transmission verticale) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes).

La résistance naturelle définit le phénotype sauvage de l'espèce. Les mécanismes sont variés : absence de cible, production d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique, absence d'accès à la cible⁸.

1.2.1.2. La résistance acquise⁸

Historique

Celle-ci ne concerne qu'une partie plus ou moins importante, variable dans le temps, de souches d'une espèce ou d'un genre. Sa survenue est brutale, secondaire à un événement imprévisible. Elle existe grâce à l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistances qui détermine un phénotype bien précis différent du phénotype sauvage.

Les mécanismes sont également variés : défaut d'affinité pour la cible bactérienne, efflux, imperméabilité, inactivation des principes actifs. Elle est transmissible à la descendance.

La résistance acquise a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était initialement faible. La généralisation de l'utilisation à toutes les familles d'antibiotiques a conduit à une sélection des souches résistantes. Ce phénomène a atteint une telle ampleur que la seule identification bactérienne ne permet plus de prédire le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques d'où l'intérêt et la nécessité de réaliser des antibiogrammes⁸.

Les mécanismes génétiques de la résistance acquise

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et de plasmides, éléments génétiques mobiles.

Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit **une résistance chromosomique**, l'autre a pour support les plasmides ou transposons et ils définissent **une résistance extra-chromosomique**.

▪ **La résistance chromosomique**

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, dû au hasard. Il n'est pas provoqué par la présence de l'antibiotique. Mais l'antibiotique révèle la mutation en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes (ou plus exactement, en détruisant les autres espèces bactériennes de l'inoculum, celles restées sensibles à l'action de l'antibiotique).

On peut la combattre facilement par association d'antibiotiques.

▪ **La résistance extra chromosomique ou plasmidique**

Elle est beaucoup plus préoccupante. D'apparition brutale avec un très fort taux de résistance d'emblée. Il s'agit de l'intégration de petits brins d'ADN circulaires qui se transmettent de bactérie à bactérie (les plasmides).

Ce type de résistance a plusieurs conséquences⁸:

- diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne aux antibiotiques : il s'agit d'une mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines par lesquelles l'antibiotique peut pénétrer dans la bactérie ;
- modification de la cible des antibiotiques. Ex : modification des Protéines liant les Pénicillines (PLP), cible des bêta-lactamines ;
- production d'enzymes inactivant les antibiotiques. Ex : production de bêta-lactamases (pénicillinases, carbapénémases...) ;
- hyperproduction de système d'efflux : la bactérie est capable « d'éjecter » l'antibiotique ce qui conduit à une diminution de sa concentration intracellulaire.

Cette résistance acquise plasmidique est multiple : un plasmide peut être responsable de l'apparition simultanée d'une résistance vis-à-vis de plusieurs antibiotiques.

Elle peut être transférable : elle peut se transmettre par simple contact d'une bactérie à l'autre (transfert entre des bactéries de même espèce mais aussi appartenant à des espèces différentes, entre des bactéries non pathogènes et des bactéries pathogènes)⁸.

Elle constitue un danger d'échec thérapeutique considérable.

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance.

Certains mécanismes de résistance sont spécifiques, et concernent un antibiotique ou une famille d'antibiotiques (par exemple, les bêta-lactamases); d'autres sont non spécifiques et peuvent toucher différentes classes d'antibiotiques (fréquents avec les phénomènes d'efflux ou de diminution de la perméabilité des porines).

1.2.1.3. La multi résistance

La multi résistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène apparu à la suite de l'utilisation de ces médicaments dans les années 1950⁷.

Il s'agit d'une terminologie très couramment utilisée même si elle ne répond pas à une définition univoque.

Il est d'usage de parler de multi résistance face à "une bactérie qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique" ou face à "une bactérie sensible à moins de trois familles d'antibiotiques".⁹

La multi résistance peut donc être acquise, mais aussi naturelle.

Au total, ce terme s'emploie généralement pour une bactérie qui pose un problème de ressource thérapeutique.

On distingue deux catégories de bactéries résistantes : les Bactéries Multi Résistantes (BMR) et les Bactéries Hautement Résistantes (BHR)⁹.

Les principales BMR sont⁹ :

➤ ***Staphylococcus aureus* Résistant à la Métiline (oxacilline) (SARM) ;**

Le SARM est l'une des causes les plus fréquentes d'infections nosocomiales résistantes aux antibiotiques dans le monde⁹.

➤ **Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à Spectre Etendue (EBLSE)¹⁰ ;**

Ces entérobactéries possèdent des enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou

des céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes.

La première BLSE plasmidique a été isolée chez *E. coli* : TEM-1, enzyme entraînant la résistance à l'amoxicilline.

Les BLSE sont apparues dans les années 1980, après l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (notamment la ceftriaxone). Différents groupes de BLSE ont été caractérisés et la plupart d'entre eux sont présents en Europe.

La première BLSE décrite chez *Klebsiella pneumoniae* dérivait d'une pénicillinase de type SHV-1 et a été nommée par analogie SHV-2.

De nombreuses nouvelles BLSE appartenant aux groupes TEM et SHV ont été identifiées par la suite.

Au cours des années 90, de nouvelles enzymes ont émergé : les CTX-M. Elles hydrolysent très efficacement notamment le céfotaxime, d'où leur nom.

Ces enzymes sont codées par des gènes dérivant de gènes chromosomiques naturellement présents chez des bactéries du genre *Kluyvera*. Les premières enzymes de ce type ont été décrites dès 1989 mais n'ont diffusé mondialement qu'à partir de 1995.

L'espèce *E. coli* est la plus souvent impliquée, suivie de *K. pneumoniae* et ceci dans le monde entier mais les types de CTX-M dominants diffèrent selon les pays¹⁰.

Les SARM et EBLSE sont les BMR les plus fréquentes dans les hôpitaux¹⁰.

➤ *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI)¹⁰

Agent pathogène opportuniste, *A. baumannii* est un bacille à Gram négatif susceptible de coloniser la peau, le tube digestif et l'oropharynx de l'homme. Bien que son pouvoir pathogène soit faible, il peut être responsable d'infections nosocomiales sévères comme des pneumopathies, des bactériémies ou encore des infections sur cathéter chez des patients fragilisés.

A. baumannii est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques tels que les aminopénicillines, les céphalosporines de première et de deuxième génération ainsi que l'ertapénème. Deux bêta-lactamases participent à la résistance naturelle de *A. baumannii*, AmpC, une céphalosporinase non inductible exprimée à bas niveau et une oxacillinase représentée par les variants de OXA-51/69.

Actuellement, la surproduction de la céphalosporinase AmpC constitue le principal mécanisme de résistance aux bêta lactamines rencontré chez les isolats cliniques. *A.baumannii* est également capable d'acquérir d'autres bêta-lactamases appartenant aux classes A (BLSE), B (métallo-carbapénèmases) et D (oxacillinases) de Ambler¹⁰.

➤ ***Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcilline (PART) ou à la ceftazidime (PARC);**

➤ **Entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines par hyperproduction de céphalosporinase (E-CASE).**

Les BHR sont :

➤ **Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ou aux glycopeptides (ERG)**

Les entérocoques sont des bactéries que l'on trouve normalement dans l'intestin humain. Ils peuvent causer des infections urinaires, des bactériémies et des infections abdominales. Il en existe de nombreuses espèces, mais plus de 95 % des infections à entérocoques sont causées par seulement deux espèces, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*.

Des entérocoques résistants aux antibiotiques comme la vancomycine et la teicoplanine ont émergé au milieu des années 1980 : aux Etats-Unis puis en Europe. Ils ont développé une résistance à au moins un des antibiotiques de cette famille.

E. faecium est l'ERG le plus fréquemment isolé¹¹.

- Entérobactéries productrices d'une carbapénémase (EPC)

Parmi les bêta lactamases, les carbapénèmases sont les plus puissants mécanismes de résistance aux carbapénèmes. Ces carbapénèmases conduisent ainsi à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème et doripénème) considérés comme des traitements de dernier recours.

Les EPC sont généralement multirésistantes à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent ainsi induire des infections difficiles à traiter et être sources d'impasses thérapeutiques⁹.

A la différence des BMR, sur lesquelles certains antibiotiques sont encore actifs (les glycopeptides sur le SARM, les carbapénèmes sur les EBLSE), il n'y a quasiment plus d'antibiotiques actifs vis-à-vis des BHR ce qui entraîne un risque d'échec thérapeutique et un risque de transmission à d'autres espèces.

Par exemple dans le cas d'un ERG il y a un risque de transmission de la résistance à la vancomycine au SARM.

1.2.2. Facteurs contribuant à la résistance des antibiotiques

1.2.2.1. Utilisation des antibiotiques chez l'homme

Fleming craignait qu'une utilisation de la pénicilline à grande échelle ne sélectionnât des bactéries résistantes, aussi plaidait-il pour une administration intraveineuse uniquement sous surveillance médicale. Une commercialisation de pénicilline orale entraînerait selon lui une mauvaise utilisation¹.

Malgré tout, des spécialités orales de pénicilline et d'autres antibiotiques apparurent sur le marché et comme l'avait prédit Fleming, ces médicaments ont été employés à bon et mauvais escient, pour des pathologies aussi bien virales, que bactériennes, sans même l'assurance d'un diagnostic parfait⁷.

Les antibiotiques se sont généralisés comme traitement efficace de lutte contre les infections jusqu'à devenir des médicaments pratiquement banalisés. Ainsi, toute mauvaise utilisation renforce considérablement la pression sélective vis-à-vis des bactéries qui s'adaptent et se multiplient.

Comme cela a été rappelé plus haut, les antibiotiques n'induisent pas la résistance mais, par leur pression de sélection, ils permettent l'émergence des souches résistantes qui, au sein d'un biotope, seront favorisées par rapport aux souches sensibles.

Comme l'illustre la figure 2 reproduite ci-dessous, les flores commensales (tube digestif par exemple), contiennent de nombreuses bactéries mais très peu sont résistantes. Lorsqu'un antibiotique est introduit, il tue les bactéries sensibles mais ne tue pas celles résistantes. Ces dernières, se multiplient et deviennent dominantes. Elles peuvent alors transmettre leurs gènes de résistance aux autres bactéries.

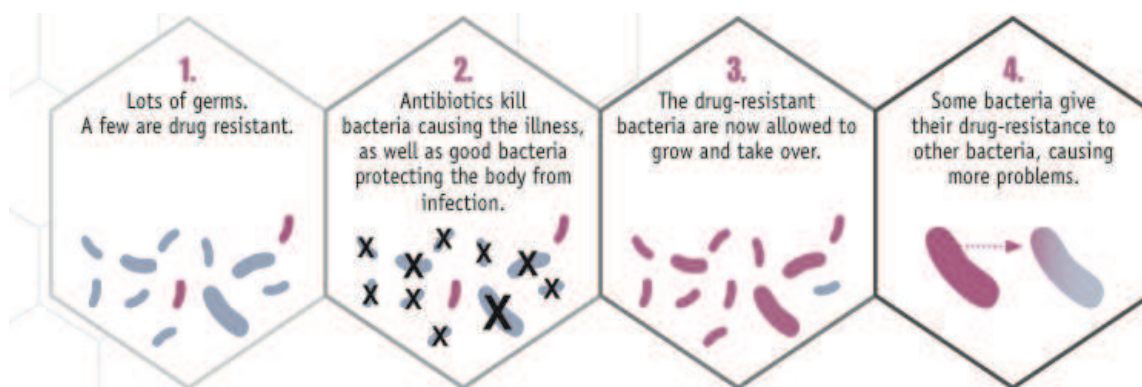


Figure 2 : Mécanisme de pression de sélection, d'après Centers for disease Control and Prevention¹²

1.2.2.2. Les antibiotiques dans l'agriculture et l'élevage

Peu après leur introduction en médecine humaine, les antibiotiques ont été utilisés chez les animaux pour traiter différentes maladies infectieuses.

Ils ne sont pas utilisés uniquement pour guérir les animaux malades mais aussi lorsqu'un pourcentage du cheptel est atteint, mettant en danger les autres, ou lorsqu'il y a des facteurs de risque infectieux sans que les animaux soient malades.

De plus, les éleveurs ont ajouté en petites doses des antibiotiques aux aliments des animaux sains afin d'accélérer leur croissance, et de réduire leur ration quotidienne. Cette pratique est désormais interdite depuis 2006 en Europe⁷.

Dans le domaine vétérinaire, la France est le deuxième consommateur européen d'antibiotiques en tonnage absolu (1 011 tonnes en 2010, soit environ deux fois plus que chez l'humain). Elle occupe le sixième rang européen en quantité ramenée par animal³.

Cet usage intensif des antibiotiques par l'élevage favorise ainsi la résistance de bactéries susceptibles d'infecter l'homme.

En effet, les antibiorésistances ne se transmettent pas uniquement entre hommes mais aussi par les animaux et l'environnement (Figure 3)

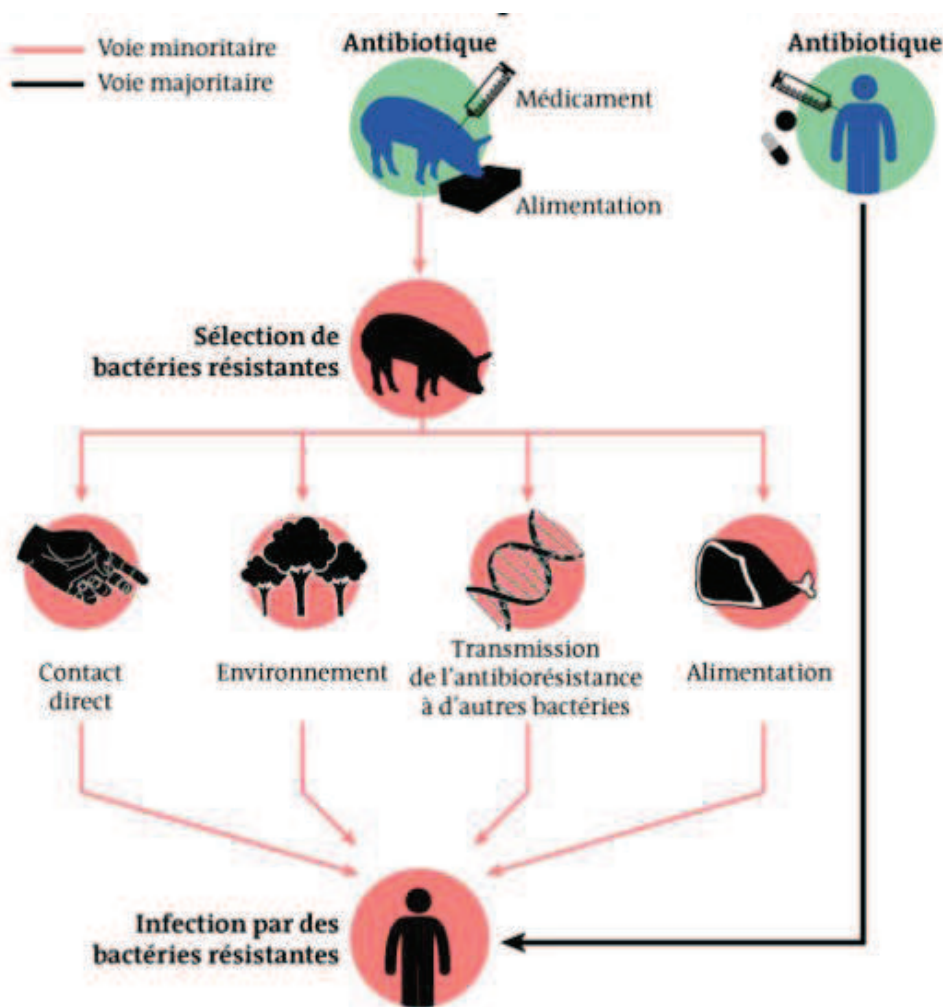


Figure 3 : Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme, d'après Le Monde¹³

Une bactérie résistante dont le porteur est un animal peut-être transmise à l'homme, par contact direct ou par la consommation d'aliments. Elle peut aussi transférer du matériel génétique (qui contient des gènes d'antibiorésistance) à d'autres bactéries qui, par la suite, infecteront l'homme.

Des travaux ont même décrit des phénomènes d'« aller-retour » entre des bactéries hébergées par l'homme, transmises aux animaux, chez qui elles acquièrent une résistance, puis qui infectent de nouveau l'homme avec, des capacités de résistance aux antibiotiques¹³.

C'est donc toute la chaîne alimentaire qui est aujourd'hui concernée.

En France plusieurs actions ont déjà été initiées par les pouvoirs publics pour surveiller l'évolution de l'antibiorésistance et des consommations d'antibiotiques.

- **L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)** a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires.

Basé sur la ligne directrice de l'office international des epizooties "surveillance des quantités d'antibiotiques utilisés en élevage", ce suivi a été réalisé en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV) et le soutien du ministère de l'agriculture.

Ce suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent.

Les informations recueillies auprès des laboratoires couvrent 100% des médicaments autorisés. L'utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de spécialités humaines ou de préparations extemporanées n'est pas prise en compte¹⁴.

Les volumes de vente d'antibiotiques ne traduisent pas précisément leur utilisation. En effet, les antibiotiques récents sont plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité d'antibiotique plus faible. Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est nécessaire de prendre en compte, en particulier, la posologie et la durée d'administration,

mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps. Ainsi une diminution du volume des ventes ne traduit pas forcément une diminution de l'utilisation¹⁴.

En 2012, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 782 tonnes, il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi. (Figure 4)

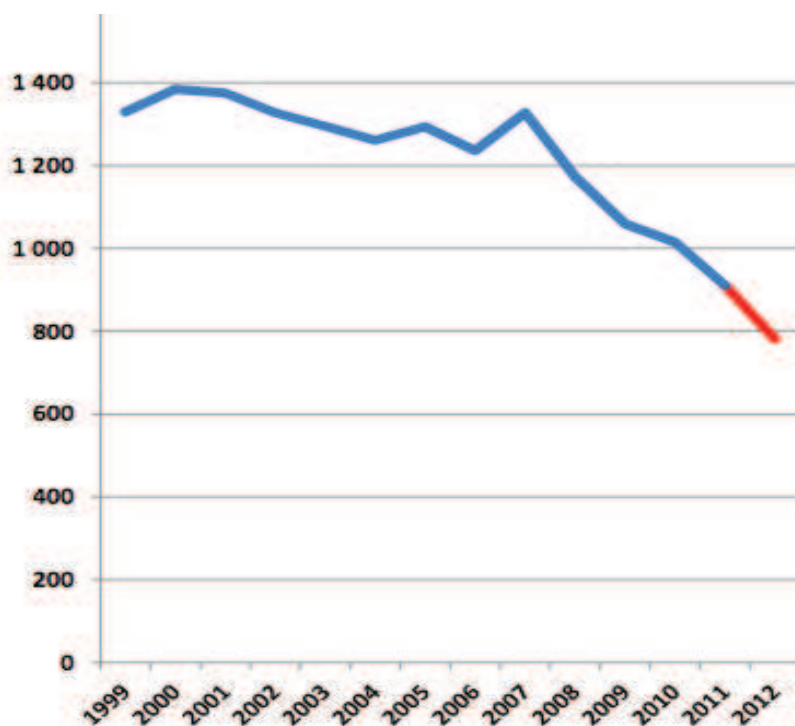


Figure 4 : Tonnage d'antibiotiques vendus en France, d'après Anses¹⁴

Comparé à 1999, les ventes d'antibiotiques ont diminué de près de 41,2%¹⁴.

Cette diminution concerne principalement deux familles d'antibiotiques : les tétracyclines et les sulfamides.

Comparé aux données recueillies en 2011, les ventes d'antibiotiques ont diminué de 14%¹⁴.

Toutes espèces animales confondues, l'exposition globale en 2012 a diminué de 6,1 % par rapport à l'année 2011, revenant à un niveau voisin de celui de 1999, année de lancement du plan de surveillance (+ 1,1 %).

Depuis 2007 on observe une baisse continue de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 10,9%. (Figure 5)

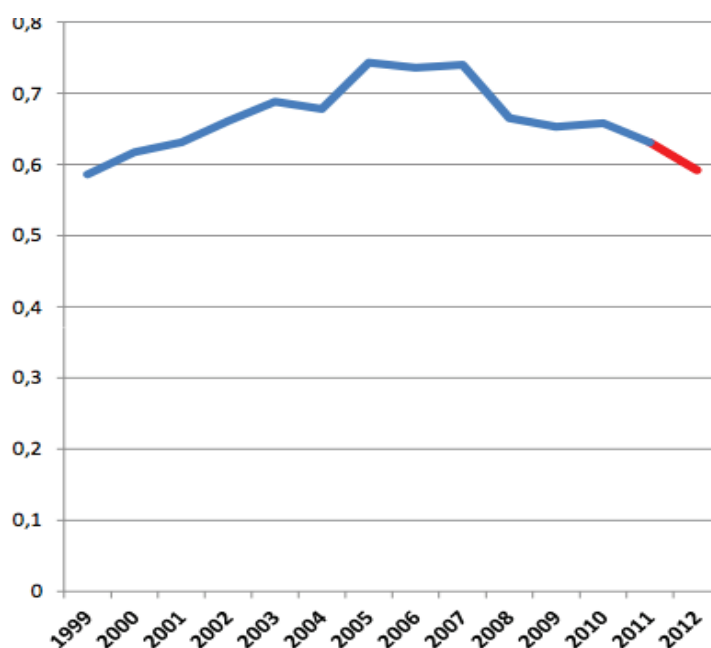
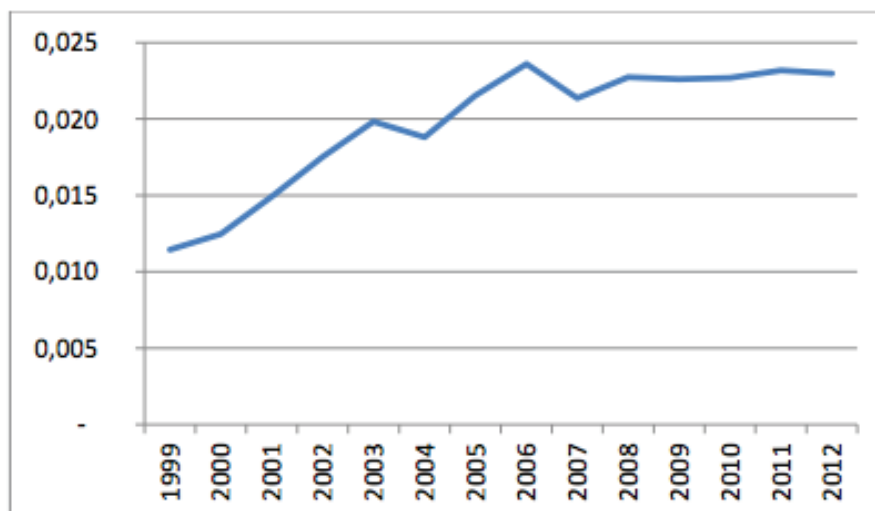


Figure 5 : Niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en France, d'après Anses¹⁴

La diminution globale du volume des ventes d'antibiotiques observée s'explique par une augmentation de l'utilisation de ces molécules plus récentes et plus actives.

Ainsi, comparé à 1999, le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a quasiment été multiplié par deux en 2012 (de 0,011 en 1999 à 0,023 en 2012). (Figure 6)



Résultats exprimés en niveau d'exposition animale aux antibiotiques : ALEA

Figure 6 : Evolution de l'exposition aux fluoroquinolones, d'après Anses¹⁴

L'exposition aux céphalosporines a quant à elle presque triplé (de 0,008 en 1999 à 0,022 en 2012). (Figure 7)

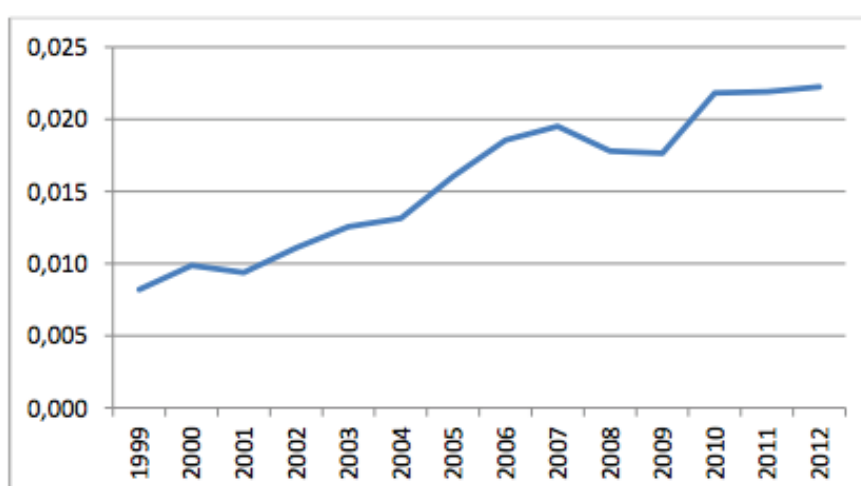


Figure 7 : Evolution de l'exposition aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération par voie parentérale (ALEA), d'après Anses¹⁴

Cependant une stabilisation de l'exposition est observée depuis 2010 pour les C3G et les céphalosporines de 4^{ème} génération et depuis cinq ans pour les fluoroquinolones. (Figure 6 et 7)

Le niveau d'exposition à ces familles d'antibiotique reste élevé en particulier chez certaines espèces animales et demeure une préoccupation prioritaire du plan Ecoantibio 2017¹⁵.

- Le **RESAPATH** a été créé en 1982 sous le nom de Résabo (limité alors aux bactéries d'origine bovine). Il s'étend aujourd'hui à la surveillance de l'antibiorésistance chez la plupart des bactéries responsables d'infections pour l'ensemble des espèces animales, principalement les bovins, porcs et volailles, mais également les ovins, caprins et carnivores domestiques : chiens, chats et chevaux.

Le travail de Résapath est animé par deux laboratoires de l'Anses. Ces deux entités coordonnent les activités des laboratoires départementaux adhérents (privés et publics) en matière de détermination de la résistance aux antibiotiques.

Ce réseau a pour objectif de suivre les tendances d'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries animales, de détecter certaines émergences et d'en caractériser les mécanismes moléculaires. Résapath est le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire National de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).

Les antibiotiques suivis sont les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Ils sont considérés comme des antibiotiques particulièrement importants en médecine humaine car ils constituent l'alternative ou une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme. Selon les recommandations européennes¹⁶, ces antibiotiques doivent ainsi être réservés au traitement curatif en deuxième intention.

La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération concerne surtout l'espèce *E. coli*, et dans une moindre mesure *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. ; elle diminue chez les poules et poulets (de 21 % à 14 %), mais continue d'augmenter chez les veaux, les chiens et les chevaux¹⁶;

Quant à la résistance aux fluoroquinolones, une tendance à la baisse est observée pour la plupart des espèces animales (stabilisation pour les bovins)¹⁶.

La multirésistance est fréquente dans la plupart des filières, en particulier pour les souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Ce phénomène est plus marqué chez les bovins, chevaux et chiens¹⁷.

- Le 18 novembre 2011 un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire a été mis en place par le ministère de l'agriculture, appelé **Ecoantibio 2017**¹⁵. Il se décline en 37 mesures avec un double objectif :
 - ✓ Diminuer la consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire, ces derniers contribuant au développement de la résistance bactérienne entraînant des conséquences sur la santé des animaux et sur la santé publique ;
 - ✓ préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique et ce d'autant plus que la perspective de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire est réduite.

Le plan est assorti d'un chiffre clé, 25% qui est la réduction visée en cinq ans de l'usage des antibiotiques en France¹⁵.

Aux Etats-Unis l'utilisation des antibiotiques n'est pas restreinte, même en temps que facteurs de croissance. La Food and Drug Administration (FDA), équivalent de notre Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) n'a émis à ce propos que des recommandations. Les pays émergents, quant à eux, ne sont pas encore tournés vers cette problématique.

1.2.2.3. Tourisme médical et voyages

Les infections à bactéries multirésistantes, comme par exemple des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ou à des staphylocoques dorés résistants à la méticilline deviennent des problèmes de santé émergents chez le voyageur ou le migrant et ce risque devient une préoccupation sanitaire internationale du fait de son extension.

Les voyageurs sont en effet exposés au risque de BMR ou BHR aux antibiotiques lorsqu'ils sont hospitalisés à l'étranger.

Par ailleurs une nouvelle forme de tourisme a fait son apparition depuis quelques années, celle du tourisme médical qui est un risque particulièrement important d'acquisition de BMR¹⁷.

Depuis une dizaine d'années de nombreux cas d'importation et de circulation de BMR ont été rapportés dans de nombreux pays. À titre d'exemple des infections par des souches d'entérobactéries (*K. pneumoniae* et *E. coli*) présentant une résistance aux carbapénèmes du fait de la production de la New Delhi Metallo béta lactamase-1 (NDM-1) ont été récemment rapportées en Grande Bretagne chez des voyageurs au retour des Indes et du Pakistan. Ceux-ci avaient été hospitalisés et opérés pour accident ou pour tourisme médical dans des hôpitaux locaux.

Ce risque d'importation de souches bactériennes multirésistantes ne concerne pas uniquement le sous-continent indien mais bien l'ensemble des pays¹⁸. (Figure 8)

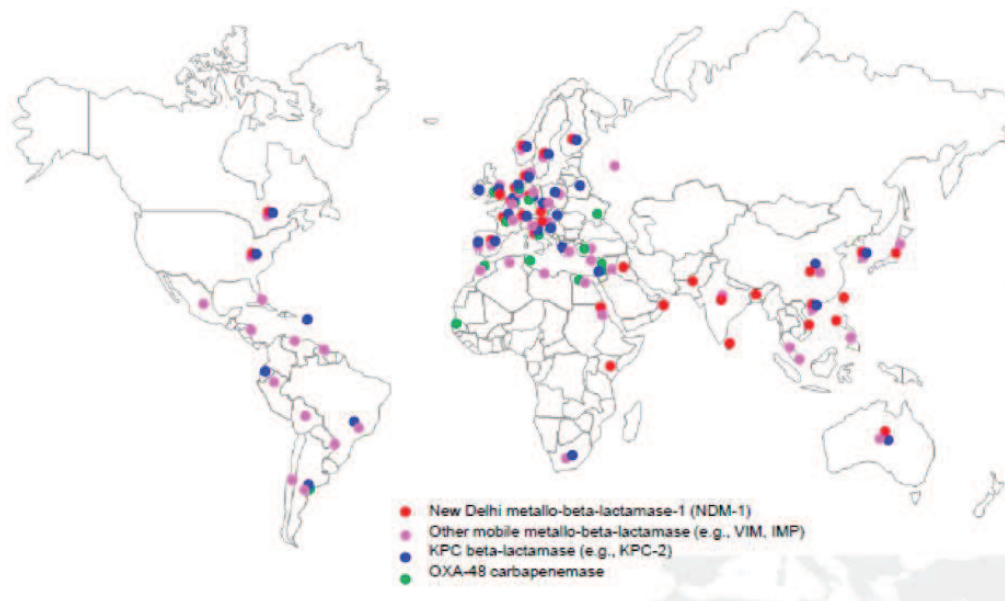


Figure 8 : worldwide émergence and spread of carbapenemases (mars 2011) d'après ECDC¹⁹

C'est dans ce contexte que le Haut Conseil de la Santé Public (HCSP) a élaboré un guide actualisant et harmonisant l'ensemble des recommandations existantes concernant la prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) commensales. Il définit les types de patients qui doivent être dépistés et les types de bactéries qui doivent être recherchées²⁰.

▪ Les patients cibles

Les recommandations du HCSP de 2009/2010 ciblaient les patients rapatriés d'un établissement de santé étranger, quel que soit le mode d'admission dans l'établissement de santé en France, que ce soit pour un séjour ou des séances répétées (hors consultation).

Ces patients rapatriés sont définis comme les patients transférés de l'étranger par rapatriement sanitaire ou par une compagnie d'assurance, directement ou indirectement, d'une structure de soins localisée dans un pays autre que la France. Elles ciblaient également les patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger dans l'année dans des filières de soins hautement spécifiques (service de greffes d'organe, de chirurgie complexe, etc.)²⁰.

Le second rapport de juillet 2013²⁰ élargit la liste aux patients hospitalisés suspects d'être porteur de BHRe, c'est à dire :

- tout patient ayant eu dans les 12 derniers mois une hospitalisation de plus de 24^h quel que soit le secteur ou une prise en charge dans une filière de soins spécifique (dialyse) à l'étranger ;
- tout patient transféré d'un établissement sanitaire français et ayant été en contact avec un patient porteur de BHRe ;
- tout patient ré-hospitalisé ou admis dans une structure type EHPAD et ayant été antérieurement connu porteur de BHRe ou ayant été au contact d'un cas porteur d'une BHRe.

A cette liste des patients cibles devant bénéficier d'un repérage par l'établissement de santé, sont ajoutés les sujets contacts des patients porteurs de BHRe et eux-mêmes devenus porteurs de BHRe mais non détectés. Il s'agit de patient pris en charge en hospitalisation, par la même équipe soignante (tous soignants, paramédicaux et médicaux, ayant des contacts physiques avec le patient) qu'un patient porteur de BHR.

Ces patients contacts ont pu être à l'origine de transmission croisée lors de leur réadmission dans un autre établissement de santé que celui de la transmission initiale²⁰.

- **Les BHRe aux antibiotiques à risque d'importation à partir de patients rapatriés depuis l'étranger**

Le premier rapport du HCSP du 16 novembre 2010²⁰ ciblait les EPC et les *E. faecium* Résistants aux Glycopeptides (ERG) comme principales BHR aux antibiotiques à rechercher prioritairement chez les patients aux antécédents d'hospitalisation dans des hôpitaux étrangers (rapatriés sanitaires et hospitalisés dans l'année).

Le second rapport caractérise les BHR par rapport aux BMR par le fait qu'elles sont des bactéries commensales du tube digestif à fort potentiel de diffusion tant à l'hôpital qu'en ville et qu'elles émergent en France (cas sporadique ou cas groupés limités). La façon de stigmatiser cette épidémiologie est de parler de BHRe, « e » pour émergentes.

En 2013, sont considérés comme BHRe, les EPC et ERG²⁰.

Cette stigmatisation pourra être étendue au-delà des ERG et EPC quand émergeront de nouvelles BHR commensales du tube digestif, à fort potentiel de diffusion et porteuses de mécanismes de résistances transmissibles.

Ne sont pas définies, en 2013, comme des BHRe :

- les bactéries saprophytes comme *A. baumannii* ou *P. aeruginosa*, quelle que soit leur multirésistance aux antibiotiques ;
- les autres bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases ;
- les BMR aux antibiotiques comme les SARM et les EBLSE ;
- *E. faecalis* résistant aux glycopeptides ; *E. faecalis* est rarement impliqué dans les épidémies. Il doit être géré comme une BMR²⁰.

L'option a été prise, dans ces recommandations, de ne pas diffuser de liste de pays pour lesquels la résistance bactérienne aux antibiotiques est élevée. En effet, la constitution d'une liste nominative de pays devrait, en permanence, être remise à jour alors que les réseaux de surveillance (Institut national de Veille Sanitaire, ONERBA, European Centre for Disease Prevention and Control ECDC), actualisent annuellement les données de la résistance bactérienne. Par ailleurs, la prévalence de la résistance bactérienne n'est pas connue dans de nombreux pays ne participant pas aux réseaux de surveillance internationaux et ne publiant pas leurs données. L'ensemble des pays appartenant à des zones de haute prévalence est à considérer à risque d'importation de bactéries multirésistantes.

Les précautions à appliquer pour minimiser le risque de diffusion des micro-organismes doivent être pragmatiques et adaptées à la situation épidémiologique. Ainsi trois niveaux de recommandations sont définis pour maîtriser ce risque²⁰ :

- l'application systématique des Précautions Standard (PS) d'hygiène pour tout patient, quels que soient son statut infectieux et le lieu de sa prise en charge, pour limiter la transmission croisée de micro-organismes et assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement du soin ;
- les Précautions Complémentaires (PC) d'hygiène en cas de mise en évidence de BMR ou de pathologies infectieuses contagieuses (infections à *Clostridium difficile*,

coqueluche, tuberculose respiratoire, rougeole, etc.). Il s'agit majoritairement de PC de type Contact (PCC) mais elles peuvent être complétées par des mesures de type « gouttelettes » ou « air » ;

- les précautions spécifiques de type « BHR », en fonction du type de résistance selon la définition proposée par l'ECDC et des situations épidémiologiques locales : risque de dissémination, situation épidémique. (Figure 9)

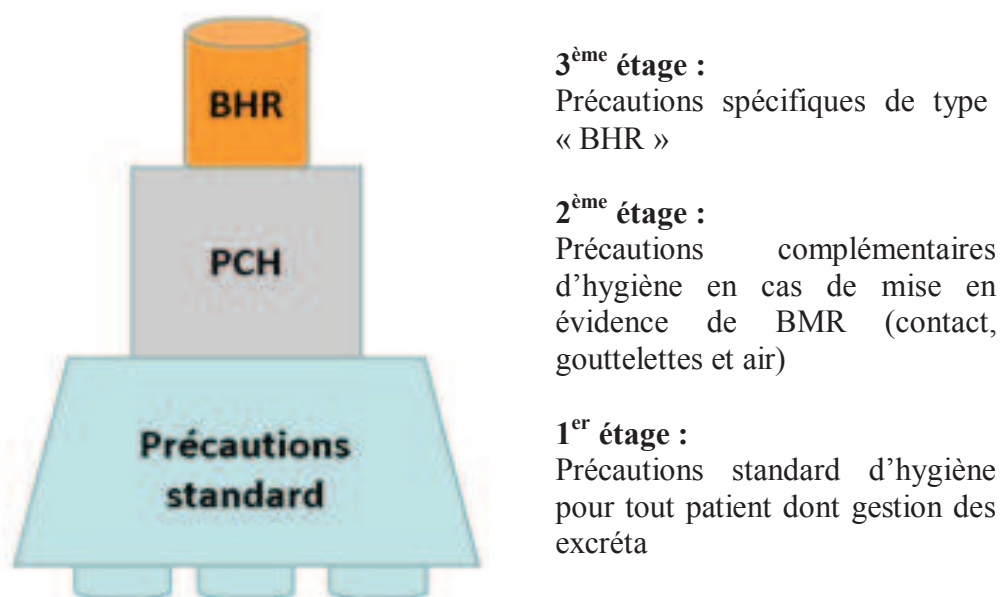
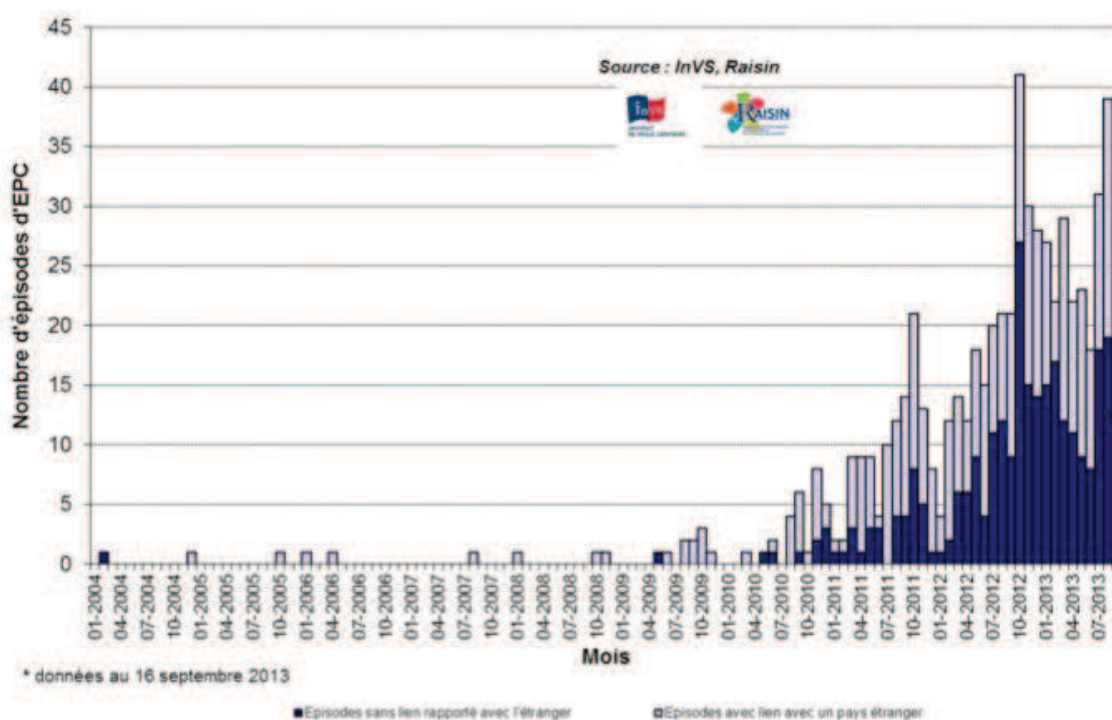


Figure 9 : Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée

Les infections nosocomiales ou colonisations à micro-organisme présentant un profil de résistance aux antibiotiques rare ou particulier doivent faire l'objet en France d'un signalement par les établissements de santé au titre du critère 1a du décret 2000-671 du 26 juillet 2001. Des bactéries multirésistantes importées de l'étranger sont ainsi parfois signalées.

L'InVS et ses partenaires (établissements de santé, laboratoires, CCLIN) ont renforcé dans le cadre du Raisin la surveillance des EPC, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS).

Comme l'illustre la figure 10, le nombre d'épisodes impliquant des EPC restent rares en France en comparaison avec d'autres pays, mais une augmentation des épisodes impliquant des EPC signalés à l'InVS est observée à partir de 2009²¹. Cette forte augmentation peut-être en partie liée à une sensibilisation des équipes au dépistage et à l'amélioration des techniques de détection au laboratoire. Elle invite à la plus grande vigilance.



N= 627 épisodes au total

Figure 10 : Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2013, par mois de signalement, d'après InVS²¹

La majorité des épisodes recensés à ce jour ont un lien avec un pays étranger (hospitalisation ou voyage à l'étranger). (Figure 11)

Contexte	Nombre d'épisodes	%
Rapatriement sanitaire (transfert)	165	48
Hospitalisation pendant le séjour	102	30
Résident en France, voyage à l'étranger	58	17
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	19	6
Total	344*	100

* 1 épisode pour lequel le contexte n'a pas été décrit

Figure 11 : Episodes d'infections à EPC en France, de 2004 à 2013 (N=345 épisodes), en lien avec un pays étranger*, d'après InVS²¹

Les pays les plus fréquemment retrouvés sont le Maroc, l'Algérie et l'Inde. Le nombre de pays listés est en augmentation constante.

Les entérobactéries les plus fréquemment mises en cause sont *K. pneumoniae* puis *E. coli*.

La carbapénèmase la plus fréquemment retrouvée est OXA-48. (Figure 12)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	83 (2010)	2 (2011)	3 (2012)		88 ^b
Algérie	31 (2010)	2 (2010)	1 (2013)	1 (2008)	35
Inde	4 (2011)	1 (2011)	33 (2010)		34 ^c
Tunisie	30 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	32
Grèce		20 (2007)		7 (2004)	26 ^a
Italie	1 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	20
Egypte	11 (2009)	1 (2011)	2 (2012)	2 (2010)	16
Libye	14 (2011)				14
Turquie	10 (2010)				10
Israël	1 (2011)	5 (2011)			6
Sénégal	5 (2011)				5
Roumanie	3 (2012)		2 (2012)		5
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		4 ^a
Koweït	2 (2011)	1 (2012)		1 (2012)	4
Espagne	4 (2011)				4
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			3 (2011)		3
Bénin	2 (2012)				2
Nigéria	2 (2012)				2
Russie	2 (2012)				2
Liban	2 (2013)				2
Ile Maurice			2 (2011)		2
Syrie	1 (2012)		1 (2013)		2



La date entre parenthèse correspond à l'année la plus ancienne au cours de laquelle ce mécanisme a été identifié -
^a deux mécanismes impliqués pour un même épisode ; ^b deux mécanismes impliqués pour deux épisodes
^c deux mécanismes impliqués pour quatre épisodes



Figure 12 : Episodes d'infections à EPC en France de 2004 à 2013, par principaux pays impliqués et type de carbapénèmases, d'après InVS²¹

1.2.3. Epidémiologie de la résistance

L'apparition et la diffusion de la résistance aux antibiotiques ont été progressives.

Une analyse historique permet de constater que chaque nouvel antibiotique entraînait, sitôt son utilisation, l'apparition de souches résistantes.

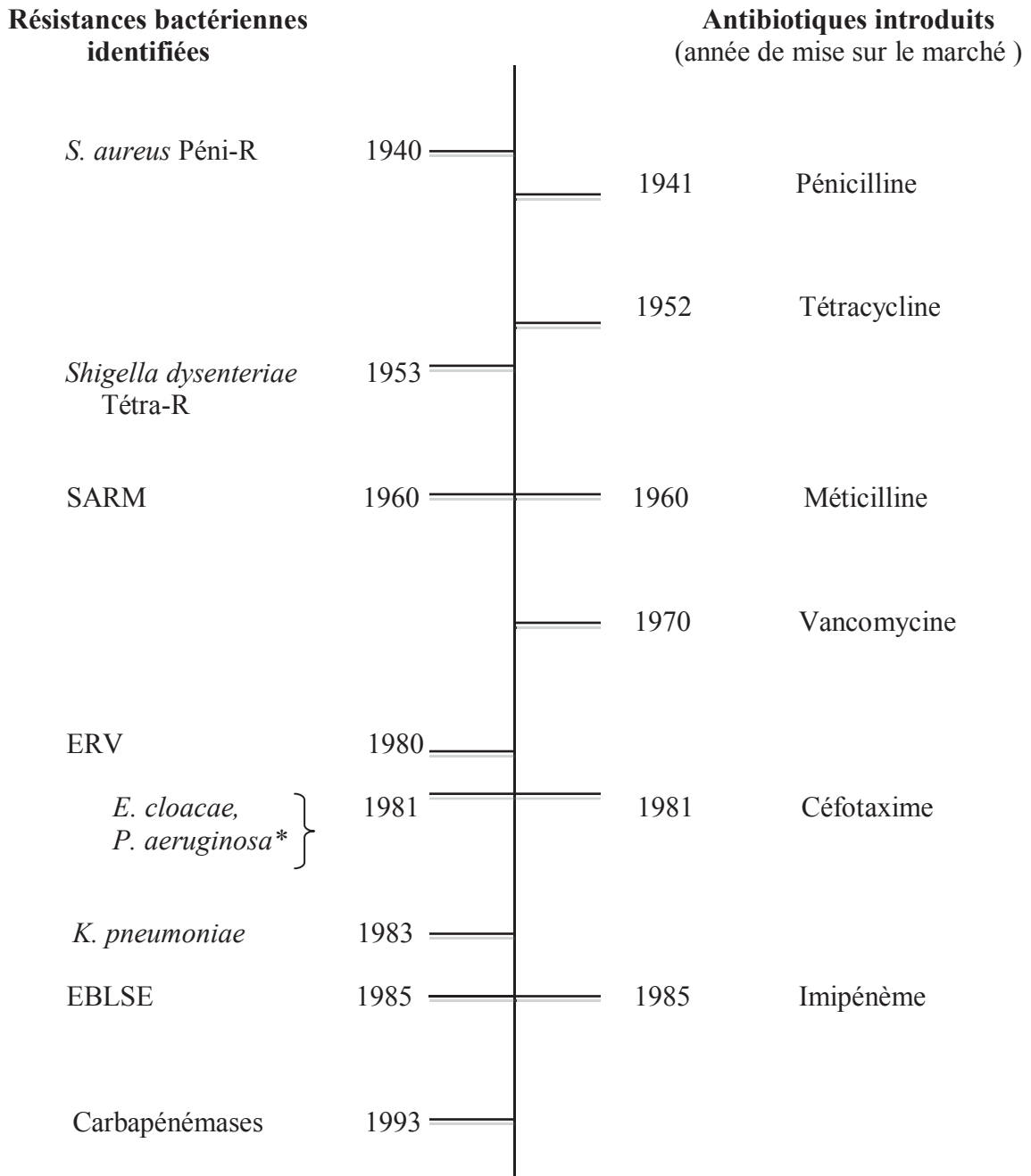


Figure 13: Historique des antibiotiques et des résistances bactériennes

* Hyperproduction de céphalosporinase AmpC

** Bêta-lactamase à spectre étendu

1.2.3.1 Situation en Europe

Les niveaux de résistance aux antibiotiques ont considérablement augmenté à l'échelle mondiale ces trente dernières années, en corrélation avec leur usage massif.

Au sein de l'Union Européenne, il a été estimé qu'au moins 25 000 décès par an seraient dus à des infections liées à des bactéries multirésistantes n'ayant pu être traitées faute d'antibiotique efficace²².

En Europe, les niveaux de résistance bactérienne sont très hétérogènes selon les pays et les espèces bactériennes.

❖ SARM et *E. coli*

En 2012 :

- la proportion de SARM variait de moins 1 % à 5% en Norvège et en Suède, jusqu'à 25% et plus dans le sud de l'Europe (Espagne, Italie, Grèce, Portugal, etc.) (Figure 14)

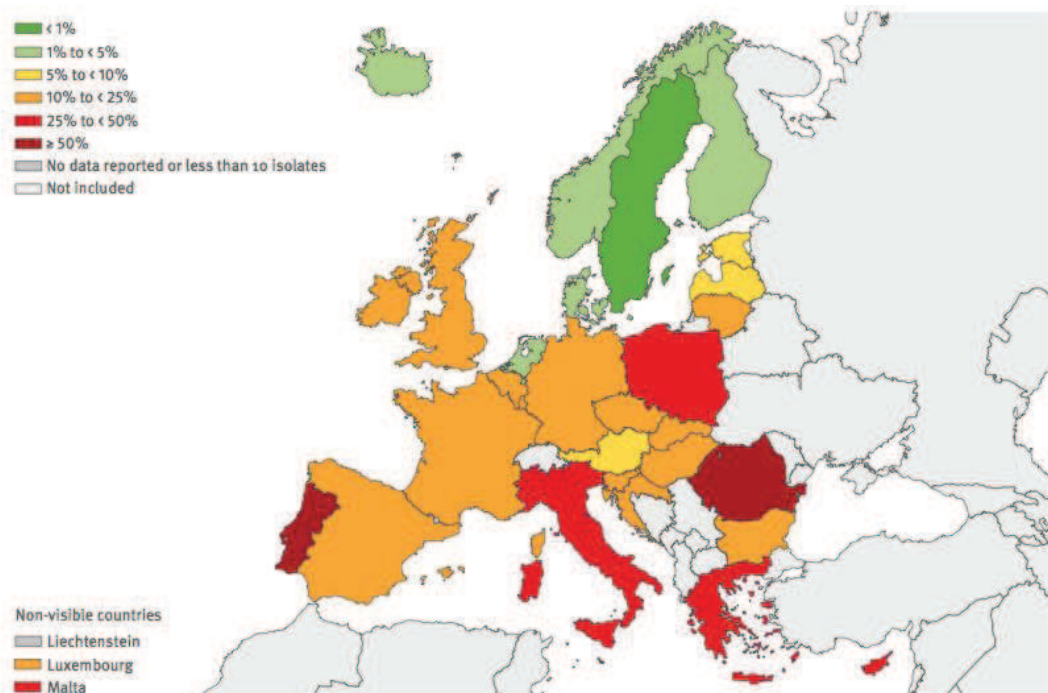


Figure 14 : Pourcentage de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) en 2012 en Europe, d'après ECDC²³

- Le pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G était compris entre 10% et 25% en France, comme la plupart des pays européens (Espagne, Portugal, Angleterre).

Les pays du Nord, Norvège et Suède, n'avaient que 1% à 5% de souches résistantes et la Finlande et l'Islande entre 5% et 10% de résistances. Certains pays du Sud (Italie, Grèce, Bulgarie, Roumanie, Hongrie) avaient des taux compris entre 25% et 50%. (Figure 15)



Figure 15 : Pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2012 en Europe, d'après ECDC²³

On constate donc un gradient nord/sud marqué, résultant notamment de stratégies de prévention des transmissions et de maîtrise des consommations d'antibiotiques plus ou moins précoces et strictes.

Les niveaux de résistances varient également au cours du temps selon les bactéries concernées.

On constate une augmentation à l'échelle européenne de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries à Gram négatif sous surveillance : *E. coli* (Figure 16), *K. pneumoniae* (Figure 17) et *P. aeruginosa* (Figure 18) ;

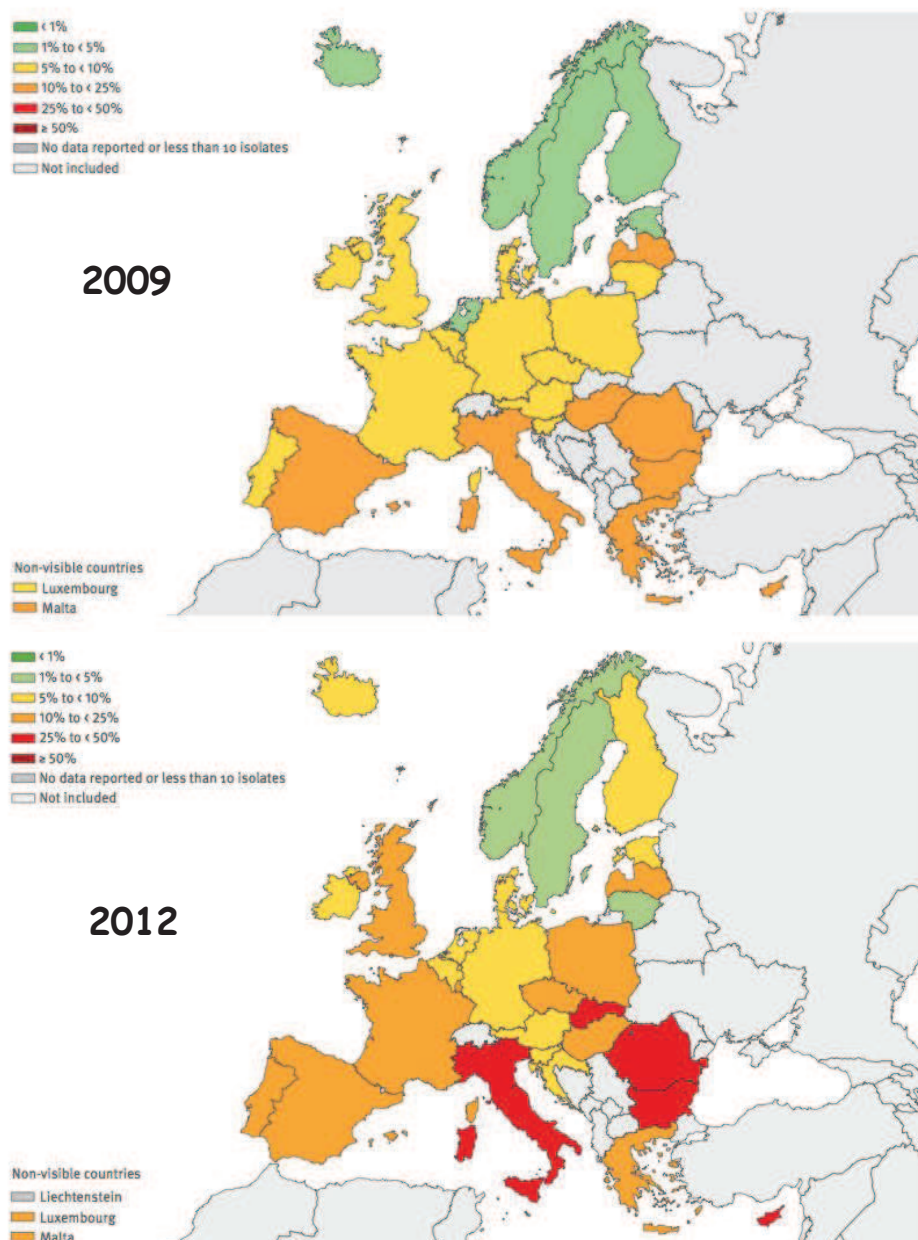


Figure 16: pourcentage de souches d'*E. coli* isolées d'infections invasives avec une résistance aux C3G en 2009 (en haut) et 2012 (en bas) en Europe, d'après ECDC^{23,24}

L'augmentation de la résistance aux C3G est préoccupante.

Plusieurs pays ont constaté une augmentation significative de ces résistances entre 2009 et 2012, y compris en données ajustées sur l'évolution de la population. Ce pourcentage moyen de résistance aux C3G est passé de 8,2 % en 2009 à 11,8% en 2012²³.

❖ *K. pneumoniae*

La résistance aux antibiotiques de *K. pneumoniae* est une préoccupation de santé publique de plus en plus importante en Europe. (Figure 17)

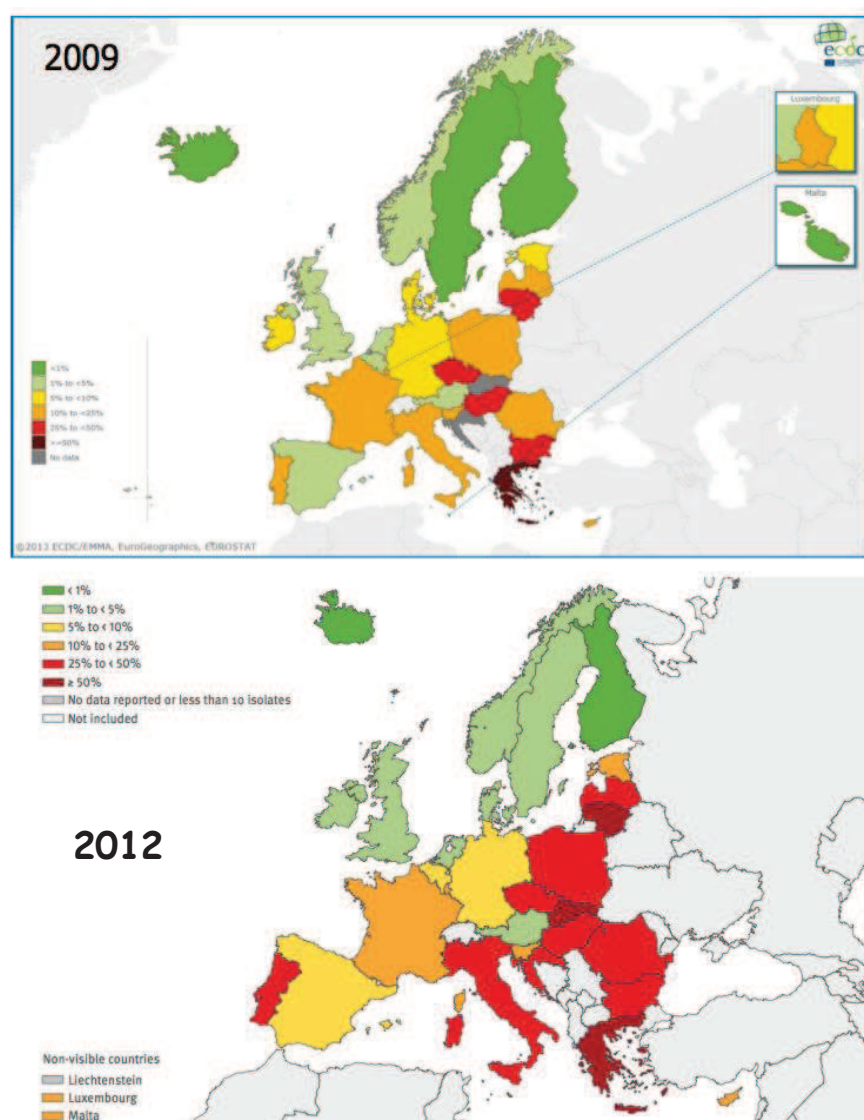


Figure 17 : pourcentage de souches de *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives résistantes aux C3G en Europe en 2009 (en haut) et 2012 (en bas), d'après ECDC^{23,24}

❖ *P. aeruginosa*

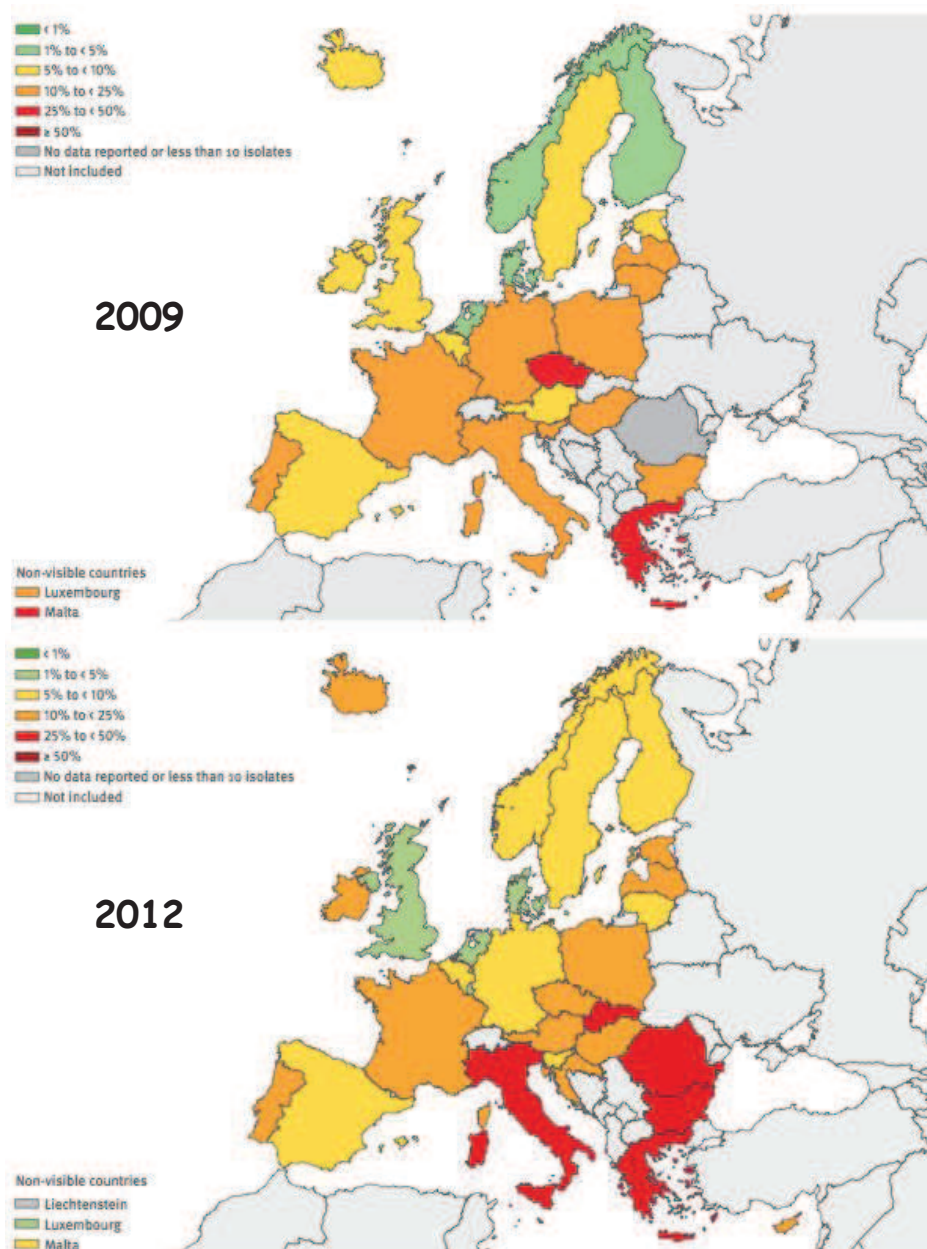


Figure 18 : pourcentage de souches de *P. aeruginosa* isolées d'infections invasives résistantes aux C3G en Europe en 2009 (en haut) et 2012 (en bas), d'après ECDC^{23,24}

La majorité des isolats signalés à EARS-Net en 2012 étaient résistants à au moins un des antibiotiques sous surveillance, et la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques était fréquente.

La résistance aux C3G est associée à la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides, ce qui complique encore le traitement des infections causées par *K. pneumoniae*. Ce type de résistance combinée (C3G, fluoroquinolones et aminosides) a considérablement augmenté au cours des quatre dernières années dans l'Union Européenne (chiffres ajustés à la population), ainsi que dans plus d'un tiers des pays déclarants¹⁹.

Cette tendance à la hausse de la résistance combinée signifie que pour les patients qui sont infectés par ces bactéries multirésistantes, seules quelques options thérapeutiques restent disponibles, parmi ceux-ci les carbapénèmes, une classe d'antibiotiques de dernier recours.

En revanche la résistance chez les bactéries à Gram positif (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecium* et *E. faecalis*) semble se stabiliser et même diminuer dans certains pays¹⁹, bien que le niveau moyen de SARM en Europe soit toujours cependant élevé (17,4 %)²³.

❖ SARM

En Europe, le pourcentage moyen de SARM (ajusté sur la population) a diminué de façon significative au cours des quatre dernières années ; une diminution continue ou une tendance à la stabilisation a été observée dans la plupart des pays de l'Union Européenne au cours de ces quatre dernières années (Figure 19).

Bien que ce soit encourageant, le SARM reste un problème majeur de santé publique.

En 2012, le pourcentage moyen de SARM (ajusté à la population) est resté élevé, à 18% et sept des 30 pays déclarants avaient des pourcentages de SARM au-dessus de 25%, principalement en Europe méridionale et orientale (Figure 19)²³.

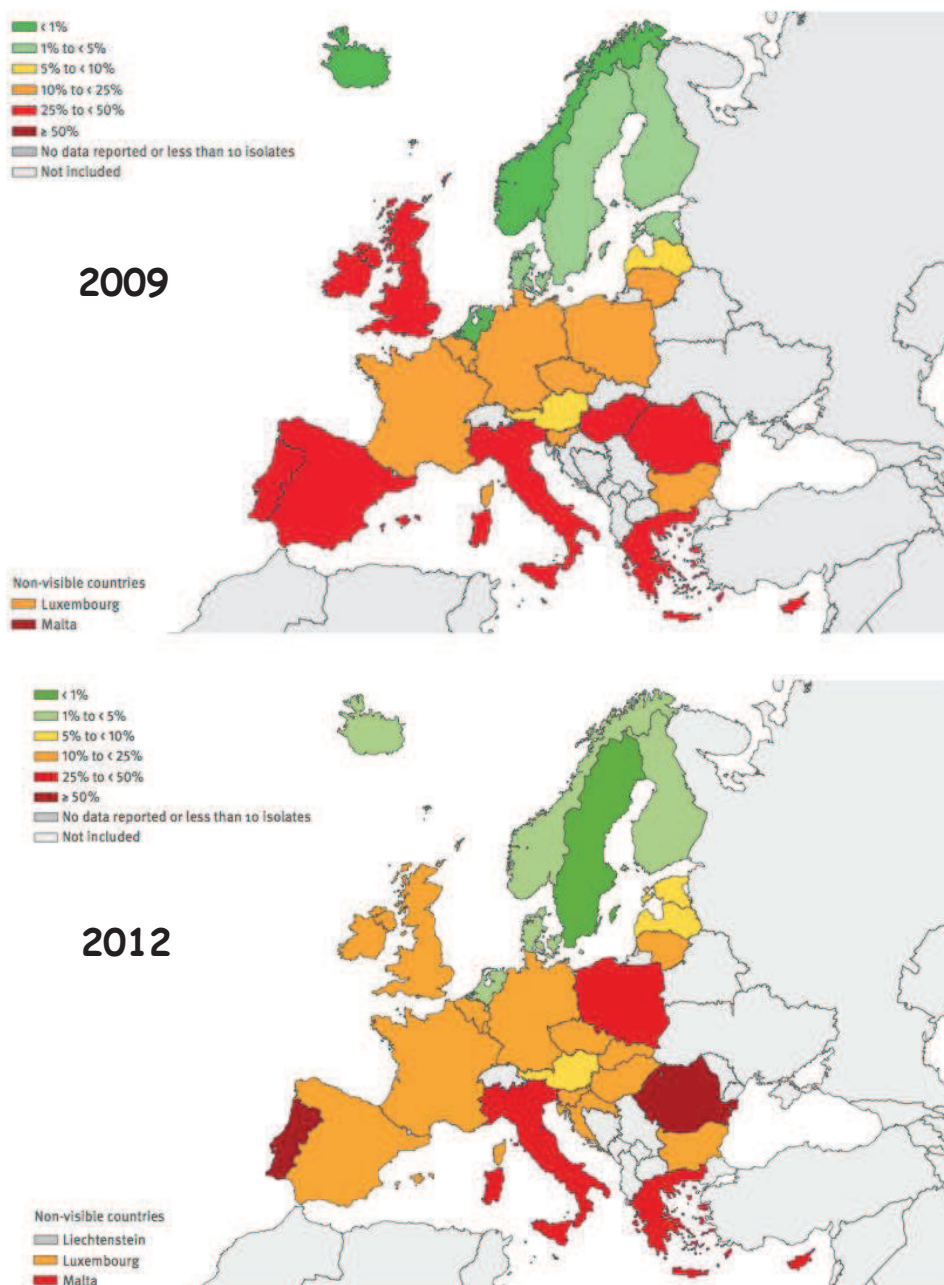


Figure 19: pourcentage de souches de *S. aureus* isolées d'infections invasives avec une résistance à la méticilline (SARM), en Europe en 2009 (en haut) et 2012 (en bas), d'après ECDC^{23,24}

Les BHRe, quant à elles, n'ont diffusé que sur un mode sporadique ou endémique limité. On constate néanmoins une émergence progressive depuis 2004, et surtout à partir de 2009 des EPC. (Figure 20)

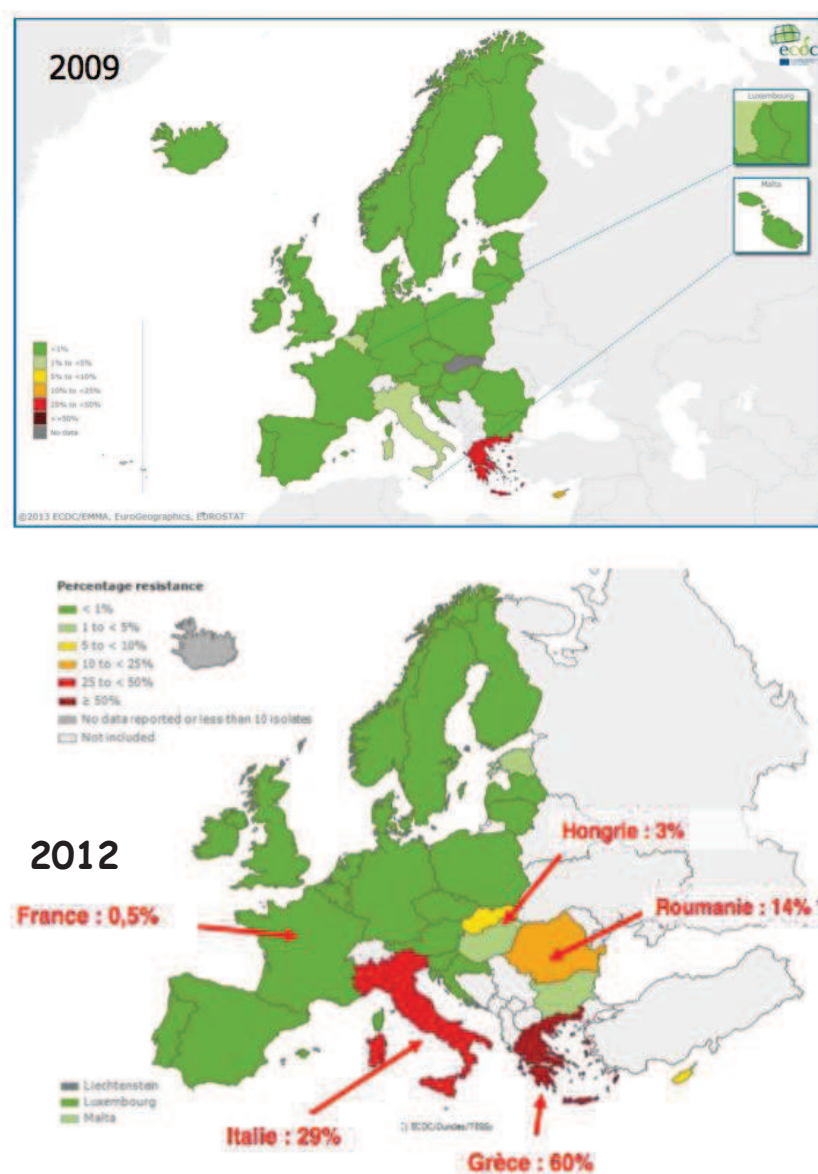


Figure 20 : pourcentage de souches de *K. pneumoniae* isolées d'infections invasives présentant une résistance aux carbapénèmes, EU/EEA, 2009 (en haut) et 2012(en bas) d'après ECDC^{23,24}

Les EPC sont de plus en plus fréquentes en Europe, notamment depuis trois ans. En 2012, le pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* était supérieur à 5% dans cinq pays, et dépassait 30% en Italie et 70% en Grèce.

❖ Emergence d'ERG à partir de 2004

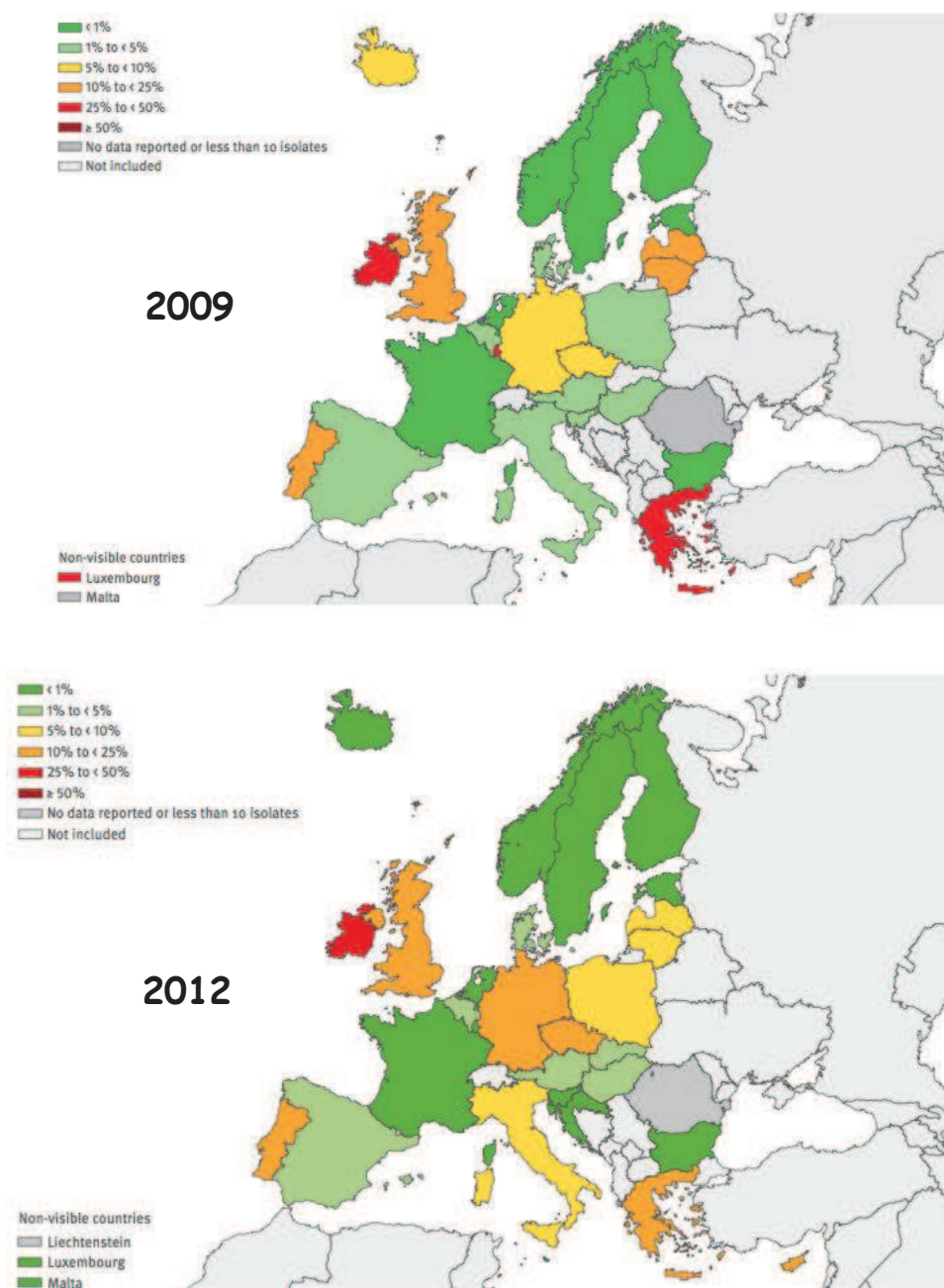


Figure 21 :proportion de souches d'*E. faecium* isolées d'infections invasives résistantes à la vancomycine, Europe, 2009 (en haut) et 2012 (en bas) d'après ECDC^{23,24}

L'isolement de souches d'*E. faecium* résistant à la vancomycine est en diminution depuis 2009²⁴.

Depuis 2010, la résistance se stabilise voire diminue pour certains pays (Grèce, Islande). (Figure 21)

L'émergence de cette résistance est contrôlée à ce jour mais les efforts sont à poursuivre.

- **ABRI**

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter* vient, pour la première fois, d'être incluse dans la collecte des données EARS-Net, et 18 des 30 pays participants ont été en mesure de fournir des données pour l'année 2012.

S'agissant de la première année de collecte par EARS-Net, et en raison du faible nombre d'isolats dans la plupart des pays, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les résultats de 2012 montrent de grandes variations dans la résistance aux antibiotiques des espèces *Acinetobacter* en Europe, avec des pourcentages généralement très élevés de résistance signalés dans le sud de l'Europe et des pourcentages plus faibles dans le nord de l'Europe.

La résistance aux carbapénèmes est supérieure à 25% dans huit des 18 pays, ce qui souligne les options limitées pour le traitement des patients infectés par ces bactéries (figure 22).

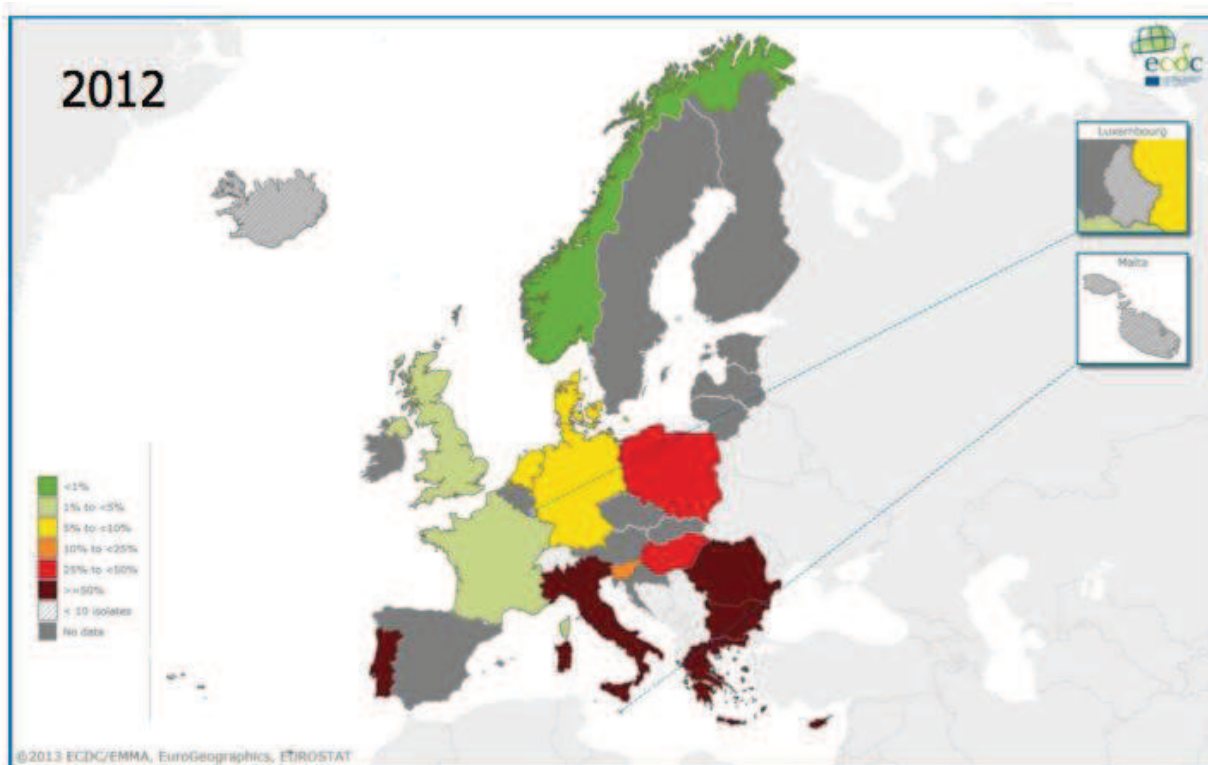


Figure 22 : pourcentage de souches d'*Acinetobacter sp* isolées d'infections invasives avec une résistance aux carbapénèmes, 2012, Europe d'après ECDC²³

En 2011, les preuves les plus alarmantes de l'augmentation de la résistance antimicrobienne provenaient de données sur la résistance combinée (résistance aux C3G, aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides) chez *E. coli* et *K. pneumoniae*. Ces résistances combinées ont significativement augmenté pour *K. pneumoniae*, mais pas pour *E. coli* au cours des quatre dernières années (2009 à 2012)²⁵.

De manière générale, des taux de résistance inférieurs sont déclarés dans le nord et des taux supérieurs dans le sud²⁵. Ces différences géographiques reflètent probablement des différences en termes de pratiques de contrôle des infections et d'utilisation des agents antimicrobiens.

1.2.3.2 Situation en France

La France participe depuis 2001 à la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques de *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae* dans les bactériémies à travers plusieurs réseaux de laboratoires fédérés dans l'ONERBA.

- La proportion de SARM dans les bactériémies a diminué régulièrement de 2001 à 2010 (33,2% à 21,5%). (Figure 23)
- La proportion de souches résistantes aux C3G (basé sur le céfotaxime) chez *E. coli* dans les bactériémies est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2%), mais a augmenté jusqu'à 8,6% en 2010, 2/3 de ces souches Intermédiaire (I) ou Résistante (R) au céfotaxime ont été détectées productrices de BLSE⁴. (Figure 23)

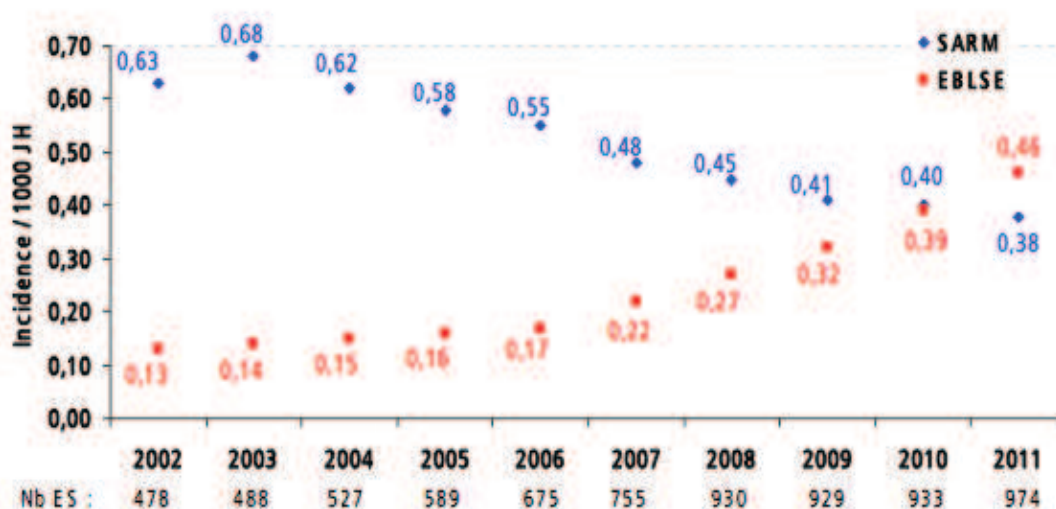


Figure 23 : Densités d'incidence des SARM et EBLSE pour 1000 Journées d'Hospitalisation (JH) entre 2002 et 2011 en France, d'après BEH⁴

- La proportion de souches résistantes aux C3G chez *K. pneumoniae* dans les bactériémies a beaucoup augmenté de 2005 à 2010 (4,9% à 19,3%). Environ les 3/4 de ces souches I ou R au céfotaxime ont été détectées productrices de BLSE⁴.

Ces BLSE représentent les cas les plus préoccupants, en ville comme à l'hôpital.

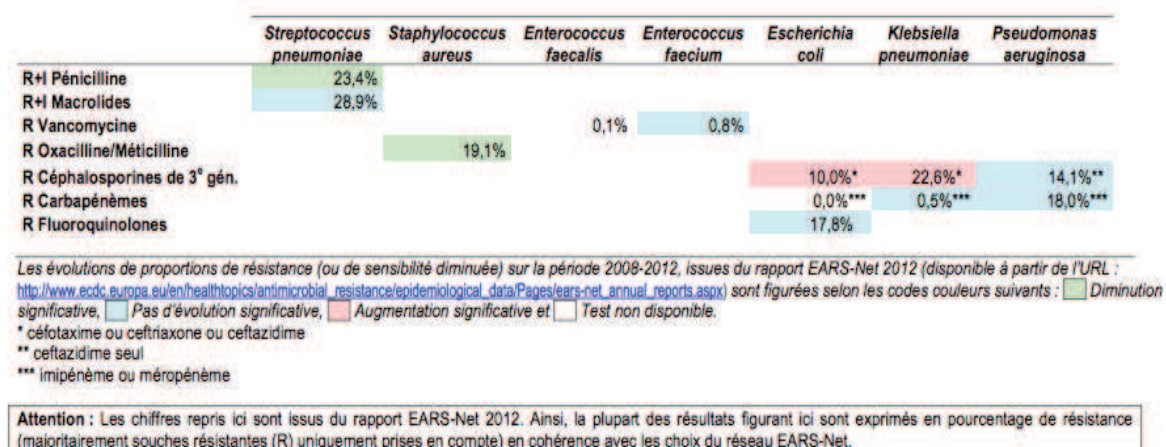


Figure 24: Chiffres clés des bactéries cibles de la surveillance en 2012, d'après EARS-Net France²³

Les résultats 2002-2012 de l'EARS-Net France²³ montrent :

- la très nette augmentation de la résistance des entérobactéries aux C3G en lien principalement avec la production de BLSE.

En 2012, 10% des souches d'*E. coli* (6,7% en 2009) et 22,6% des souches de *K. pneumoniae* (18,7% en 2009) étaient résistantes aux C3G. La comparaison de la situation de la France avec celles des autres pays participants au réseau EARS-Net montre une évolution de la résistance plus importante en France que dans d'autres pays : pour la résistance aux C3G chez *E. coli*, la France est ainsi passée de la 6^{ème} position en 2008 à la 15^{ème} position en 2012. En revanche, la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries reste faible en France (0,0% pour *E. coli* et 0,5% pour *K. pneumoniae*)²³.

- une augmentation de la résistance aux carbapénèmes pour *P. aeruginosa* (17,4% de résistance en 2009, 18% en 2012) stabilisée ces dernières années à un haut niveau (>15% des souches) ; pour *Acinetobacter* sp, la résistance aux carbapénèmes était de 3,3% en 2012²³.

- une stabilisation de la résistance des entérocoques aux glycopeptides qui se maintient à des niveaux très faibles (moins de 1% de résistance de 2009 à 2012)²³.

- Enfin, pour la résistance à la pénicilline de *S. aureus*, on observe depuis plusieurs années une baisse continue des indicateurs (33% de SARM en 2001, 19% en 2012)²³.

1.3. Surveillance épidémiologique de la résistance et politique de bon usage des antibiotiques

Dès le début des années 2000, la question de l'utilisation massive des antibiotiques et de ses conséquences a été prise en compte et mise en évidence au niveau européen avec notamment l'adoption en novembre 2001 de la Recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Dans ce contexte, les Etats membres ont été invités à mettre en place une stratégie commune, des organismes durables de surveillance ainsi qu'une prescription encadrée des antibiotiques.

À l'échelle mondiale, il existe de nombreux réseaux de surveillance, tant de la consommation que des résistances aux antibiotiques, qui restent toutefois très disparates.

1.3.1. Les actions de surveillance de l'Union Européenne

Le problème de la résistance aux antimicrobiens est connu depuis plusieurs années et a été reconnu par le Conseil et le Parlement européen.

Le 12 mai 2011, le Parlement européen a adopté une résolution non législative sur la résistance aux antibiotiques dans laquelle il a souligné que le problème de la résistance aux antimicrobiens avait pris une ampleur considérable ces dernières années. Pour résoudre ce problème de plus en plus grave, le Parlement européen a invité la Commission à mettre en place à l'échelle de l'Union, un plan d'action pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, qui se décline en douze actions clés²⁶.

L'Europe est par ailleurs dotée de plusieurs réseaux performants, tels que les réseaux de surveillance de la résistance (EARS-Net) et de la prescription d'antibiotiques (ESAC-Net).

- **L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, anciennement EARSS)** a été créé en 1998. D'abord coordonné par l'Institut national de santé publique et de l'environnement des Pays-Bas, puis par le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) à partir de 2009, il regroupe aujourd'hui 31 pays européens (les 29 pays de l'UE et 2 pays de l'EEE, Norvège et Islande).

Les données sont recueillies au niveau de chaque pays par un réseau national de laboratoires.

Pour la France, le recueil et la transmission des données couvre la France métropolitaine et fait l'objet de collaborations entre l'InVS, le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et l'ONERBA.

L'information collectée concerne les résistances de 8 espèces bactériennes isolées d'infections invasives (bactériémies et/ou méningites) à certains antibiotiques⁴.

Espèces bactériennes	Antibiotiques étudiés
<i>S. aureus</i> depuis 1999 <i>hémoculture seulement</i>	Méticilline
<i>S. pneumoniae</i> depuis 1999	Pénicilline, Macrolides
<i>E. coli</i> depuis 2001	Aminoglycosides, C3G, Fluoroquinolones
<i>E. faecalis</i> et <i>E. faecium</i> depuis 2001 <i>hémoculture seulement</i>	Aminosides, Vancomycine
<i>K. pneumoniae</i> depuis 2005	Fluoroquinolones, C3G, carbapénèmes, Aminoglycosides
<i>P. aeruginosa</i> depuis 2005	Piperacilline (+/- tazobactam), Ceftazidime Fluoroquinolones, Carbapénèmes
<i>Acinetobacter. sp</i> depuis 2012	Fluoroquinolones, Aminosides, Carbapénèmes

Les indicateurs produits par le réseau EARS-Net sont des proportions de résistance au sein de l'espèce et, pour certains antibiotiques, des proportions de souches de sensibilité diminuée. Une proportion de souches « productrices de BLSE » est aussi produite depuis 2009 pour les souches d'entérobactéries résistantes aux C3G.

- **L'ECDC** est une agence de l'Union européenne, créée en 2005 et basée à Stockholm qui a pour but de renforcer la lutte contre les maladies infectieuses en Europe.

Il est chargé aussi de procéder à la surveillance et aux contrôles de la résistance aux antibiotiques des pays de l'Union Européenne.

Sa mission est d'identifier et d'évaluer la menace que constituent les maladies infectieuses pour la santé humaine, puis de communiquer sur ce sujet. Il s'agit des 49 maladies infectieuses dont la déclaration est obligatoire au niveau de l'Union, parmi lesquelles figurent les infections à bactéries résistantes aux antibiotiques et les infections liées aux soins. L'ECDC travaille en partenariat avec les organismes de protection de la santé dans toute l'Europe.

- **L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**, en collaboration avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Paris, a développé, en 1999, AR InfoBank (Antimicrobial Résistance Information Bank), destiné à faciliter l'échange d'informations sur la résistance aux antibiotiques et sa surveillance.

Concernant le versant vétérinaire, l'Agence européenne du médicament a lancé en 2010 un projet de surveillance de la consommation vétérinaire d'antimicrobiens : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Dix-neuf pays sont concernés.

Depuis 2008, une journée de sensibilisation à l'usage des antibiotiques, initiative européenne de santé publique se déroule le 18 novembre chaque année afin de sensibiliser l'opinion publique à la menace que représente la résistance aux antimicrobiens pour la

santé publique et inciter à une utilisation davantage prudente des antibiotiques. Cette journée représente une tribune sans équivalent pour favoriser la diffusion d'informations et de messages clés dans ce domaine²⁶.

1.3.2. La stratégie française

1.3.2.1. Surveillance des consommations et des résistances bactériennes

La France fait partie des pays européens au sein desquels la mobilisation politique pour le contrôle de la résistance bactérienne aux antibiotiques est parmi les plus actives.

La surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France repose en effet sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance dont la coordination est placée sous l'égide de l'InVS. (Figure 25)

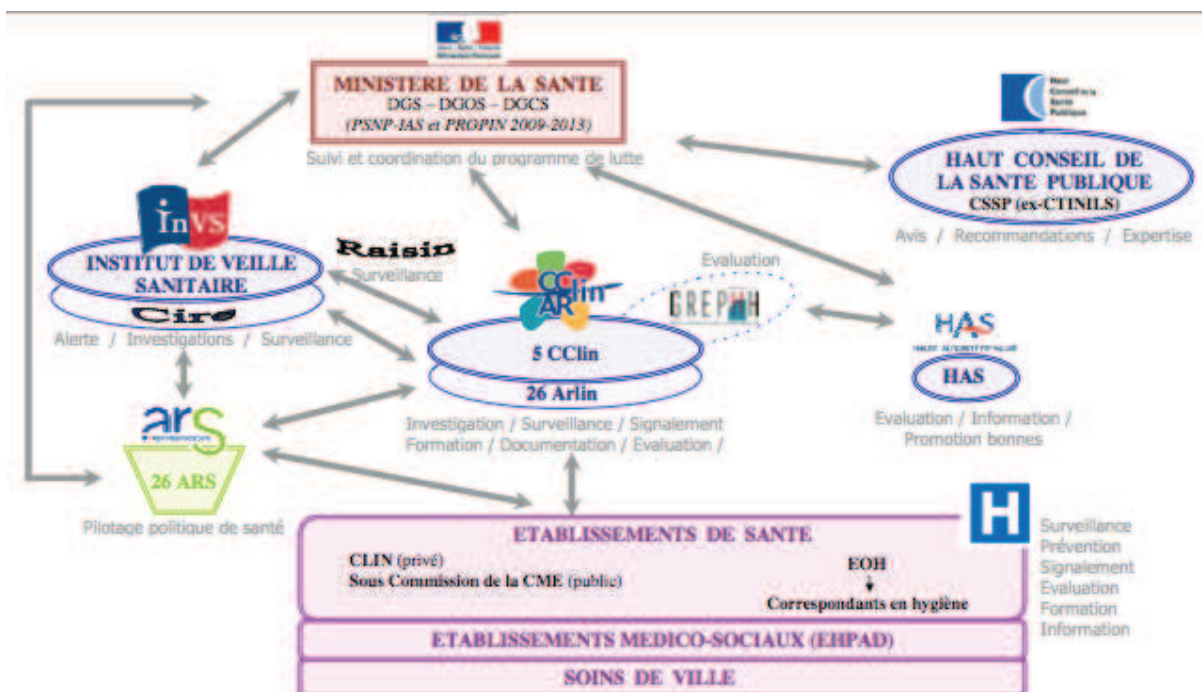


Figure 25 : Organigramme des acteurs impliqués dans la surveillance des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes

- **L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)**

C'est un établissement public, placé sous la tutelle du Ministère chargé de la santé. Il réunit les missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique dont celui de la résistance bactérienne.

- Au sein du ministère de la santé, la **Direction Générale de la Santé (DGS)** est responsable des politiques de prévention et de sécurité sanitaire.
- Créé en 2001, le **Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)** est un réseau dépendant de l'InVS, issu du partenariat entre les 5 CCLIN et l'InVS, offrant ainsi un cadre national pour l'harmonisation et la coordination des activités de signalement et de surveillance.

- Les **CCLIN** sont des structures publiques créées en 1992 par le Ministère de la santé. Ils coordonnent actuellement plusieurs réseaux de surveillance en incidence des infections nosocomiales (sur une période donnée) auxquels peuvent adhérer de façon volontaire tous les établissements de santé des inter-régions concernées. Ces réseaux sont au nombre de cinq dont:

- le réseau ATB-RAISIN : réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques.

Il a été mis en place en juillet 2009 concernant la surveillance des consommations 2008.

Il a plusieurs objectifs : 1) quantifier et décrire la consommation d'antibiotiques (par type d'établissement et par type d'activité médicale) ;

2) suivre ces consommations dans le temps ;

3) inciter les établissements à participer et à se situer par rapport à des établissements comparables ;

4) mettre les résultats de consommation en parallèle avec les résistances bactériennes (volet optionnel)

Les établissements inclus sont ceux ayant une activité d'hospitalisation complète.

Les antibiotiques inclus dans la surveillance sont ceux à visée systémique de la

classification J01 de l'ATC-OMS (Annexe 5) ainsi que les imidazolés per os et la rifampicine.

- le réseau BMR-AISIN : réseau de surveillance des bactéries multi résistantes aux antibiotiques.

Les BMR qui font l'objet du programme national sont les SARM et les EBLSE en raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués.

Il s'agit de souches isolées des prélèvements à visée diagnostique réalisés durant la période de l'enquête chez les patients hospitalisés au moins 24 heures (hospitalisations dites « complètes », c'est-à-dire hospitalisations de jour et séances de dialyse ou de soins ambulatoires exclus).

Les indicateurs retenus au niveau national sont la densité d'incidence pour 1000 Journées d'Hospitalisations (JH) des malades ayant au moins un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM ou EBLSE (indicateur principal) et le taux d'attaque pour 100 patients hospitalisés²⁷.

Depuis 2010, la densité d'incidence des bactériémies à SARM et EBLSE est également calculée.

▪ **CCLIN-ARLIN**

Les CCLIN ont mis en place une organisation régionale pour relayer leurs actions. Celle-ci a été officialisée en 2006 au travers de la création réglementaire des ARLIN. Cela a conduit à une nouvelle appellation : « le réseau CCLIN-ARLIN ».

▪ **OMÉDITs**

Les OMÉDITs sont des structures régionales ou interrégionales d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique régionales, créées dans le prolongement du décret du 24 août 2005 relatif au Contrat de Bon Usage des Médicaments, Produits et Prestations (CBUMPP). Il en existe aujourd'hui vingt-six, qui couvrent l'ensemble du territoire national et des DOM-TOM.

L'amélioration de la qualité, et la promotion du bon usage des produits de santé font partie des missions principales des OMÉDITs, grâce à l'animation de différents groupes de travail au niveau régional (dont les anti-infectieux).

Les OMÉDITs participent à l'analyse des consommations antibiotiques de leur région.

L'OMÉDIT de Haute-Normandie a été créé en septembre 2006 et placé auprès de l'ARH (Agence Régionale de l'Hospitalisation) devenue l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Depuis octobre 2011, l'OMÉDIT de Haute-Normandie participe au comité de pilotage national ATB-Raisin en tant que représentant du réseau des OMÉDITs.

Les interlocuteurs et les expertises des OMÉDITs et des CCLIN-ARLIN sont donc complémentaires pour un même objectif : l'amélioration du bon usage des antibiotiques.

▪ **ONERBA**

L'ORNEBA est une association créée en 1997 ayant pour objet de rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France (chez l'homme et l'animal), de les analyser, et de les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers.

Pour ce faire, l'ONERBA a proposé en 1997 aux réseaux déjà existants de se fédérer dans l'ONERBA, sur la base d'une charte. Onze réseaux avaient rejoint l'ONERBA en 1997, ils sont au nombre de quinze en 2012 (3 réseaux de laboratoires d'analyse de biologie médicale, 11 réseaux laboratoires hospitaliers, 1 laboratoire vétérinaire).

Il produit chaque année depuis quinze ans un panel de données fiables et absolument uniques en France au regard de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine humaine (tant acquises en ville qu'à l'hôpital) et d'origine animale. Via la collecte de ses données annuelles, l'ONERBA porte à la connaissance de tous (médecins, vétérinaires, agences de santé et administratifs) les grandes tendances mais aussi les émergences touchant à la résistance aux antibiotiques²⁸.

La surveillance des consommations d'antibiotique fait partie des priorités nationales. Des efforts ont été menés depuis plusieurs années dans notre pays, avec notamment la mise en place de trois plans successifs pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005, 2007-2010 et 2012-2016).

1.3.2.2. Politiques de bon usage des antibiotiques

➤ Les trois plans antibiotiques

Jusqu'au début des années 2000, la France était le pays européen qui consommait le plus d'antibiotiques. Cette consommation a participé à l'apparition de nombreuses bactéries résistantes, et a entraîné les taux élevés de résistance bactérienne qui sont désormais observés en ville et à l'hôpital.

C'est dans ce contexte que le Ministère de la santé a élaboré un plan d'action pluriannuel 2001-2005²⁹ avec comme objectif de maîtriser et de rationaliser la prescription des antibiotiques.

Le plan était articulé autour de sept axes avec des objectifs essentiellement d'ordre qualitatif :

1) Améliorer l'information²⁹ :

Des actions auprès du grand public ont été menées telles que les campagnes de communication « les antibiotiques c'est pas automatique » de la Caisse nationale d'assurance maladie, qui ont permis de faire baisser la consommation d'antibiotiques de 16% entre 2002 et 2004 (la diminution a été surtout importante chez les enfants où elle atteint 20,6% chez ceux âgés de 0 à 6 ans). Cette campagne a été reconduite le 18 octobre 2005.

2) Mettre à disposition des professionnels des outils tels que²⁹ :

- la mise à disposition des TDR ou strepto-test qui permettent de faire la différence en quelques minutes entre une origine bactérienne à streptocoque du groupe A (qui justifie des antibiotiques) et une origine virale (la prescription d'antibiotiques est alors inutile) ;

- diffusion par l'ANSM des référentiels déjà élaborés sur le traitement des infections respiratoires auprès des professionnels concernés ;
- élaboration et diffusion de fiches de " non-prescriptions " adaptées aux pratiques des professionnels.

3) Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital²⁹

A cette fin, une circulaire a été élaborée et adressée à l'ensemble des établissements de santé. Il s'agit de la circulaire DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux³⁰.

Elle préconise la création d'une commission des antibiotiques (qui pourrait être issue du comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles), en lien avec le CLIN, et la désignation d'un médecin référent en antibiothérapie par établissement.

La parution du décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 rend désormais obligatoire l'application de ces mesures par les établissements de santé. L'article 6 de ce décret « prévoit la désignation d'un référent en antibiothérapie (...) ce référent assiste la commission médicale d'établissement dans la proposition des actions de bon usage des antibiotiques et l'élaboration des indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces mesures ; il organise le conseil thérapeutique et diagnostique dans l'établissement ».

La commission des antibiotiques favorise la mise place d'une organisation permettant le suivi et l'évaluation des prescriptions. Elle définit les actions de formation à mettre en œuvre pour les personnels médicaux et paramédicaux.

Le médecin référent est un médecin formé à l'antibiothérapie, titulaire du Diplôme d'Etude Spécialisée Complémentaire (DESC) de pathologie infectieuse. Sa discipline d'origine peut être variable : infectiologie, réanimation, médecine interne, pédiatrie...

Le médecin référent intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Le conseil porte sur le choix de l'antibiotique, mais aussi sur les modalités de traitement, éléments qui permettent de réduire la fréquence des bactéries résistantes. Le médecin en charge du patient reste, bien entendu, responsable de la prescription, le médecin référent intervenant comme consultant auprès de celui-ci. Ceci nécessite une étroite collaboration avec le

pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques et le biologiste/microbiologiste de la commission. La synergie existant au sein de cette équipe est l'une des meilleures garanties de réussite de ce plan.

4) Favoriser les échanges d'information entre la ville et hôpital²⁹

Il s'agit de la mise en place, dans des régions volontaires dans un premier temps, d'un centre de conseils sur la prescription d'antibiotiques en ville, associant les Unions Régionales de Médecines Libérales et les spécialistes en infectiologie et permettant pour tous les prescripteurs :

- l'accès au conseil téléphonique,
- l'élaboration de référentiels loco-régionaux permettant d'harmoniser les pratiques tant en ville qu'aux urgences pour la prise en charge des infections communautaires,
- la diffusion d'informations épidémiologiques locales (résistances bactériennes).

Puis une généralisation de ces centres de conseils dans toutes les régions en fonction des résultats de leur évaluation.

5) Renforcer les actions de formation²⁹

Au niveau du 1^{er} cycle, l'intégration d'un module « santé publique et impact de la prescription des antibiotiques ».

Une formation continue des professionnels de santé libéraux (médecins, biologistes, pharmaciens) et des hospitaliers en favorisant la visite des pairs dans le cadre de la Formation Médicale Continue (FMC).

6) Améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques²⁹

Les Centres Nationaux de référence, le RAISIN, le partenariat entre l'InVS et l'ONERBA ont été renforcés.

7) Améliorer la coordination nationale des actions²⁹

Un comité national a été mis en place, chargé entre autre, de suivre l'application des actions du plan national et leur ajustement au fur et à mesure de l'application de ce plan ; de coordonner les actions entreprises par les ministères concernés et d'évaluer l'impact du plan sur les consommations d'antibiotiques et la résistance bactérienne.

Cependant, constatant en fin de période que certaines actions n'avaient pas été réalisées (principalement dans le domaine de la formation et de l'information des professionnels de santé) ou que les actions engagées n'avaient pas eu tout l'effet escompté ou encore que d'autres devaient être poursuivies, un second plan fut lancé pour la période 2007-2010²⁹.

Ce second plan avait pour objectif principal de restreindre autant que possible l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes, ce qui passait notamment par la diminution de l'exposition de la population aux antibiotiques.

Ce deuxième plan 2007-2010 aura permis la poursuite des actions du plan 2001-2005, et la mise en place de nouvelles réflexions.

Les axes de ce plan ont été déclinés en 22 fiches²⁹, qui décrivaient le plus précisément possible les chantiers à mettre en place.

Les thèmes abordés étaient :

- la qualité des pratiques médicales en matière d'antibiothérapie (Axe n°1) ;
- la mise en place d'actions en direction du grand public et des professionnels de la petite enfance (Axe n°2) ;
- les liens entre la politique antibiotique et le risque infectieux (Axe n°3) ;
- l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé,
- la mise en place d'un système d'information spécifique au plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (Axes n°5 et 6) ;
- l'Axe n°7 concernait la recherche ;

A ces sept axes d'orientation, s'ajoutait un huitième à visée opérationnelle :

- Axe N°8 : le Comité de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

Les actions de ces deux plans (2001-2005 et 2007-2010) visant à favoriser un moindre et un meilleur usage des antibiotiques ont contribué à faire diminuer la consommation de ces médicaments, tant en ville qu'à l'hôpital. Entre 2002 et 2012, la consommation d'antibiotiques a ainsi baissé de 9% (ville et hôpital) en France. D'après le rapport de l'ANSM sur « l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 »², une tendance à la reprise se dégage cependant depuis 2005 et est confirmée par les premiers résultats de 2012.

Ainsi les résultats obtenus à l'issue de ces deux plans ont été contrastés avec, d'un côté, un effort important en vue de la maîtrise des consommations et des succès en termes de maîtrise de la transmission croisée de certaines BMR (SARM, ERG), mais de l'autre côté, l'émergence et la diffusion d'autres BMR (EBLSE ou EPC par exemple).

Dans la continuité de ces deux plans nationaux, le plan national d'alerte sur les antibiotiques mis en place en 2011 et qui doit s'achever en 2016⁵ a pour objectif de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasse thérapeutique qui ont été rencontrées.

Ce 3^{ème} plan fixe un objectif chiffré en matière de réduction des consommations globales d'antibiotiques : - 25% d'ici 2016⁵.

Il s'inscrit dans un cadre d'action rénové par rapport aux deux précédents plans qui comporte deux évolutions importantes :

- une dimension européenne et internationale incontournable : il importe que la lutte contre les résistances bactériennes soit coordonnée au-delà des seuls Etats, et que la France participe aux actions engagées dans le cadre des instances internationales ;
- la territorialisation de la mise en œuvre, coordonnée par les ARS.

La création des ARS issues de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) permet de s'appuyer désormais sur un pilote régional bien identifié pour la mise en œuvre des plans de santé publique.

En ce qui concerne la politique de juste utilisation des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes, les ARS ont pour rôle entre autres :

- de mobiliser les établissements de santé et les établissements médico-sociaux, l'ensemble des professionnels de santé du secteur des soins de ville ;
- de contrôler la mise en œuvre des actions incombant à tous les acteurs du système de santé ;
- de relayer au niveau régional les actions conduites au niveau national.

Le plan est constitué de 3 axes stratégiques, déclinés en 21 actions qui sont présentées sous forme d'un objectif opérationnel, d'un descriptif de l'action et d'indicateurs de résultats. (Figure 26)

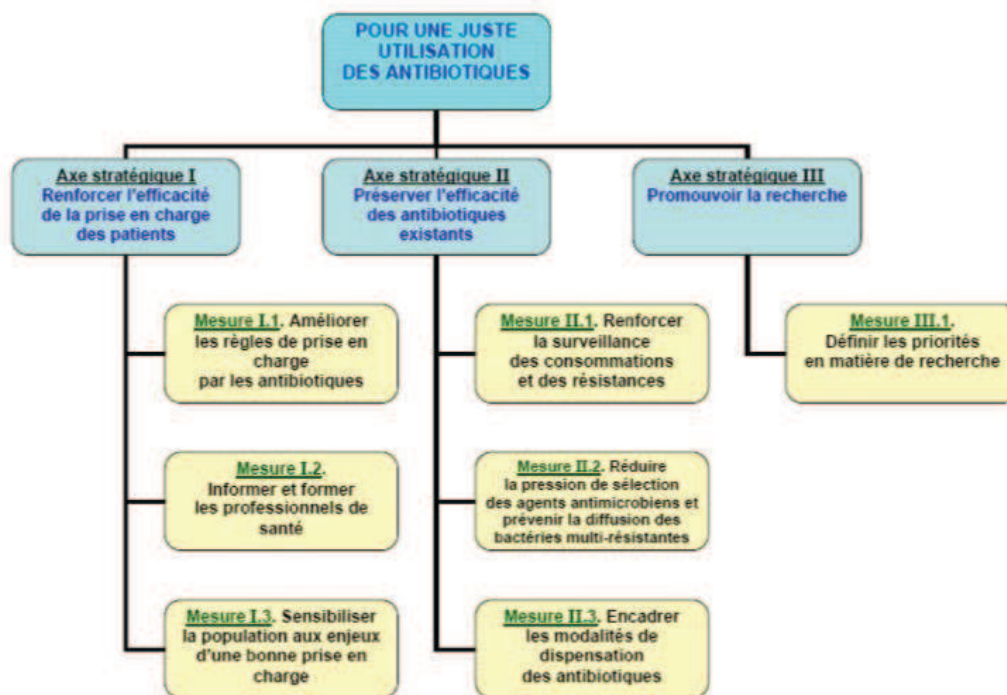


Figure 26 : Axes stratégiques et mesures du plan antibiotique 2011-2016⁵

L'axe 1 porte sur **l'amélioration de la prise en charge des patients**.

L'axe 2 est centré sur les mesures visant à **préserver l'efficacité des antibiotiques**.

L'axe 3 concerne **la recherche fondamentale, appliquée, ou médico-sociale**.

Les travaux de recherche sur les résistances bactériennes, l'efficacité des antibiotiques, les TDR, la recherche de nouvelles molécules, d'alternatives à l'antibiothérapie, les déterminants psycho-sociaux de la prescription des antibiotiques sont encouragés.

La surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes font parties des actions 11 et 12 du plan⁵.

Dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques, tous les établissements de santé doivent suivre leur et produire un indicateur composite reflétant la politique de bon usage des antibiotiques : ICATB. Il en existe deux versions.

➤ **Les indicateurs**³⁰

ICATB reflète le niveau d'engagement de l'établissement de santé, dans une démarche visant à optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques. Ce bon usage associe des objectifs de bénéfice individuel pour le patient (meilleur traitement possible) et de bénéfice collectif (limitation de l'émergence de bactéries résistantes).

ICATB Version 1³⁰

L'ICATB a été diffusé pour la première fois en 2008 sur la base de données de 2006. Il a été mis en place dans le cadre du plan 2007-2010. Il s'agit de la version 1.

Cet indicateur est calculé sous la forme d'une note sur 100 et d'une classe de performance (A à F). Il est désormais remplacé par un indicateur version 2 (ICATB2).

Il ne mesure pas le taux de résistance des bactéries aux antibiotiques.

ICATB est composé de trois chapitres : Organisation (O) noté sur 20 points, Moyens (M) noté sur 40 points et Actions (A) noté sur 40 points. Ces trois chapitres sont pondérés de façon identique pour un total de 100 points à partir de 11 critères relatifs :

1. à l'Organisation : Existence d'une « commission antibiotiques » ; le nombre de points attribué varie en fonction du nombre de réunions tenues au cours de l'année.

2. aux Moyens. Ces moyens sont fonction de l'existence :

- d'un référent en antibiothérapie ;
- d'un système d'information qui se traduit par une connexion informatique et une prescription du médicament informatisée ;
- d'une formation des nouveaux prescripteurs.

3. aux Actions en lien avec :

- la prévention fondée sur des protocoles relatifs aux antibiotiques dont la pondération varie en fonction du type d'établissement, l'existence d'une liste d'antibiotiques disponibles, l'existence d'une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée avec durée limitée ;
- la surveillance qui concerne la consommation des antibiotiques ;
- l'évaluation de la prescription des antibiotiques.

Les établissements inclus sont ceux ayant des prescriptions à usage interne et dont la prescription d'antibiotiques est fréquente.

Sont exclus les établissements d'hémodialyse, d'hospitalisation à domicile (HAD), et les établissements ambulatoires.

Les résultats sont rendus par catégories d'établissement de santé (centres hospitaliers universitaires, centres hospitaliers, cliniques de médecine et de chirurgie de plus ou moins de 100 lits, centres de lutte contre le cancer, ...) sous forme de **classe de performance de A à E**.

Les bornes des classes A à E ont été établies selon une méthode statistique reposant sur les centiles de distribution de chaque catégorie d'établissement de santé (centile 10 - 30 - 70 - 90) à partir des données des bilans 2006 (réalisé sur 2290 établissements). Ces bornes de classes ne changeront pas au fil des années, afin de visualiser les changements de classe des établissements d'une année sur l'autre, qu'il s'agisse d'une progression ou d'une régression³¹.

La classe A est composée des établissements ayant les scores ICATB les plus élevés. Ce sont les structures les plus en avance en matière de politique de bon usage des antibiotiques.

La classe E réunit les établissements ayant les scores ICATB les moins élevés. Ce sont les structures les plus en retard pour la prise en compte par l'établissement de la politique de bon usage des antibiotiques.

Les classes B, C et D correspondent à des établissements en situation intermédiaire.

La classe F correspond aux « non répondants » (lorsque l'établissement n'a pas envoyé de bilan d'activité ou que les données n'étaient pas utilisables).

ICATB Version 2³¹

La version 2 de l'indicateur ICATB a été publiée par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) dans l'instruction du 16 juillet 2012 : ICATB V2.

Ce changement d'indicateur va modifier le score de chaque établissement, et les résultats ne seront donc plus comparables à ICATB V1.

ICATB V2 reprend la répartition classique des indicateurs en éléments d'organisation, de moyens et d'action mais la répartition des points a été modifiée, elle donne beaucoup plus de poids au référent en antibiotique, et notamment au temps dédié (en Equivalent Temps Plein) à cette activité.

ORGANISATION:

On retrouve la notion d'investissement institutionnel par la commission médicale d'établissement (CME) (ou sa sous commission antibiotique) avec une collaboration multidisciplinaire. Il doit être mis en place un conseil diagnostique et thérapeutique, dont le fonctionnement doit être clairement établi (modalités de contact et nom du/des intéressés).

MOYENS :

Les éléments antérieurs sur la connexion informatique entre le laboratoire, les services et la pharmacie, l'informatisation de la prescription, la formation des prescripteurs persistent.

L'élément déterminant est l'apparition de la notion de temps dédié de référent. Un objectif cible, pour l'instant assez minimaliste, a été défini, soit 3 vacations pour 400 lits de MCO et 1 vacation pour 400 lits de SSR/SLD/psychiatrie. Le référent, doit avoir une compétence reconnue par un diplôme ou une attestation et doit actualiser celle-ci régulièrement.

ACTIONS:

Prévention: les protocoles d'antibiothérapie doivent porter sur les infections les plus fréquentes prises en charge dans la structure et doivent être actualisés, au minimum tous

les 3 ans. Il doit exister des modalités de contrôle et de réévaluation des traitements mais avec une réaffirmation de l'intérêt de prioriser les choix compte tenu de l'importance de la tâche. Les antibiotiques « cibles » sont en particulier les C3G, les carbapénèmes et les fluoroquinolones.

Au moins pour ces molécules, il faut une prescription nominative, une réévaluation à 48-72^h et un suivi de consommation. Une argumentation doit être tracée dans le dossier médical pour les traitements longs, de durée supérieure à sept jours.

Surveillance: un suivi de la consommation, dans le cadre d'un réseau, et en particulier ATB-RAISIN, reste nécessaire et à confronter aux données de résistance. Il n'est plus besoin de ressaisir les chiffres donnés au réseau.

Ce suivi est restitué aux services et en CME.

Evaluation: une évaluation des pratiques est effectuée au minimum tous les 3 ans et restituée aux services et en CME. Elle porte sur la molécule, la posologie, la durée et la réévaluation.

L'ICATB V2 soutient clairement le rôle primordial des référents antibiotiques, même si l'objectif de temps dédié est pour l'instant faible. Mais, pour de nombreux établissements, la nouvelle pondération de l'item "référent" ne permettra plus un bon classement "quasi automatique". Cela devrait stimuler les établissements à "dégager" du temps médical dédié à la politique antibiotique, ainsi que l'établissement de conventions entre établissements ayant, ou pas, des compétences infectiologiques.

Cet indicateur est aussi plus réaliste que la version 1 puisque indiquant clairement que tout ne peut être fait et qu'il faut avoir des choix prioritaires pour le suivi et l'évaluation, en particulier pour les molécules³².

Comme l'illustre la figure 27 la proportion d'établissements classés A ou B a progressé dans la région depuis 2006, comme dans toute la France³³.

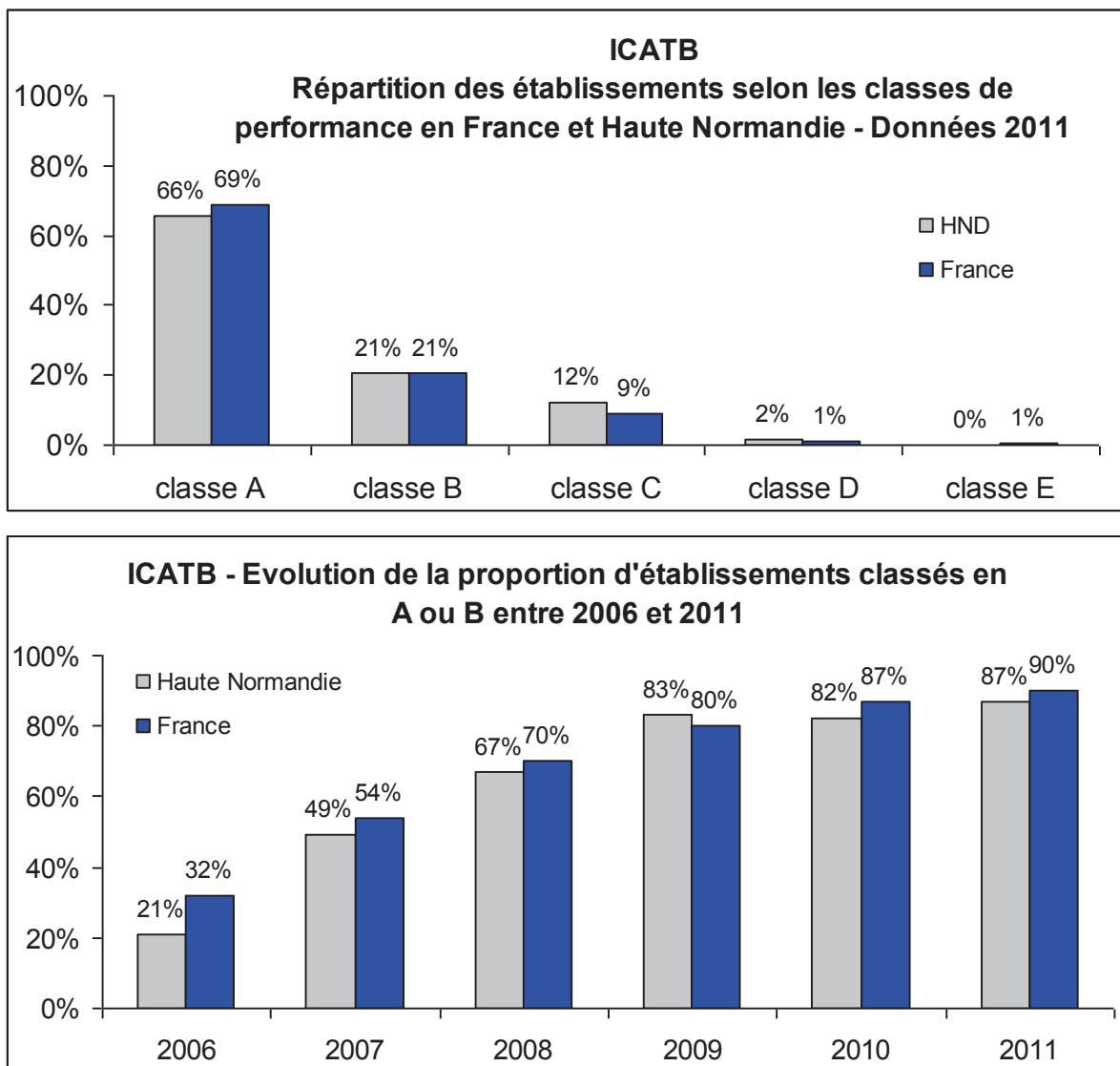


Figure 27 : Résultats régionaux de l'indicateur ICATB V1 en 2011 en Haute-Normandie³³ (données ARLIN)

En 2011, 90% des établissements de santé français étaient classés A ou B, 87% en Haute-Normandie. En 2012, ils étaient 92% en France et 90% en Haute-Normandie à être classés A ou B. (Figure 27)

Ce score démontre ainsi le souci des établissements de conduire une politique de bon usage des antibiotiques.

1.3.2.3. Politique régionale

Le programme régional de lutte contre les infections associées³⁴ (PRIAS) aux soins constitue une évolution des dispositifs de lutte contre les infections nosocomiales, qui, depuis 20 ans, ont été complétés et se déclinent en quatre niveaux :

- local avec la constitution de CLIN et d'équipes d'hygiène hospitalière dans les établissements de santé ;
- régional avec l'antenne régionale du CCLIN Paris Nord, implantée à Rouen ;
- interrégional avec les réseaux des CCLIN/ARLIN ;
- national avec la définition des politiques par la DGS et la DGOS du Ministère chargé de la santé et la commission spécialisée sécurité des patients « infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » du HCSP.

En Haute Normandie, la prévention des infections nosocomiales repose sur :

- la mobilisation et les actions menées au sein des établissements de santé depuis de nombreuses années (mise en place de CLIN et d'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière) ;
- la création en décembre 1998 d'un poste de médecin correspondant régional du CCLIN Paris-Nord. Ce poste a été complété en 2007 par la formalisation de l'antenne régionale du CCLIN conformément à la réglementation. Cette antenne est composée d'un médecin et d'un infirmier formés en hygiène hospitalière ainsi que d'un agent administratif. Elle est hébergée par le CHU de Rouen. Elle exerce des missions de conseil, d'animation de réseaux de professionnels, d'expertise et de formation auprès de l'ensemble des établissements de santé (publics et privés) de la région ;
- la mise en place à partir de l'année 2000 de 5 équipes sectorielles d'hygiène hospitalière ;
- la désignation, depuis 2004, d'un médecin référent régional pour la prévention des infections nosocomiales au sein des tutelles (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, DRASS puis ARS). Ce médecin est chargé de suivre la remontée annuelle des données du tableau de bord de lutte contre les infections nosocomiales, d'assurer la validation de ces données à partir d'un échantillon et de réaliser une analyse régionale des données.

La lutte contre les infections nosocomiales, aspect important de la sécurité des soins, fait l'objet d'un investissement important des établissements de santé de la région qui s'est traduit par la mise en place d'équipes d'hygiène, de CLIN et l'organisation de formation. Elle a été impulsée et suivie par l'ARH depuis près de dix ans³⁴.

Pour l'ARS de Haute-Normandie et les acteurs régionaux, l'enjeu est de décliner régionalement le plan stratégique national 2009-2013 de prévention et de gestion des risques liés aux infections associées aux soins.

Les actions, concernant l'échelon régional, présentées dans le programme national 2009-2013 ont été reprises, et pour chacune des actions régionales ou locales des propositions d'actions spécifiques pour la région ont été déclinées.

Parmi ces actions régionales figurent celles nécessaires à la prévention des infections à BMR et à leur diffusion extra-hospitalière comme :

- Les incitations d'établissements à participer aux journées nationales « Hygiène des mains » ;

Cette action est menée par le pôle « Qualité, efficacité et performance » piloté par l'ARS et par l'ARLIN. L'indicateur de suivi proposé étant le nombre d'établissements participant aux journées nationales « Hygiène des mains ».

- L'accompagnement des établissements dans la définition d'un plan de maîtrise de la diffusion des BMR par l'intermédiaire du groupe « Maîtrise des BMR » piloté par l'ARS et l'ARLIN. Le nombre d'établissements ayant défini un plan d'actions de maîtrise de la diffusion des BMR adapté à leur activité fait figure d'indicateur de suivi³⁴.
- L'amélioration du respect des précautions standards avec comme indicateur de suivi le nombre d'établissements ayant atteint 70% de leur objectif personnalisé de consommation de produits hydro-alcooliques³⁴.

Les résultats obtenus sont positifs puisque l'ensemble de ces actions se sont concrétisées par une amélioration notable des indicateurs entre 2005 et 2009 pour les établissements de santé de la région : par exemple 93 % des établissements se situent en classe A ou B pour l'indicateur ICALIN (Indice Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales).³⁴

Une politique régionale d'antibiothérapie fait également partie du plan. Elle est pilotée par l'ARS et l'OMÉDIT, via son groupe de travail anti-infectieux auquel participent des infectiologues, des pharmaciens, des microbiologistes et le médecin coordonnateur de l'ARLIN.

Les objectifs de cette politique étant :

- de faire un bilan des équipes chargées du bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé ;
- d'élaborer un programme régional d'évaluation des bonnes pratiques en antibiothérapie et d'en assurer le suivi et l'évaluation des impacts ;
- de réaliser le suivi des consommations régionales d'antibiotiques dans les établissements de santé.

2 : Travail expérimental

2.1 Contexte

Devant la fréquence élevée des bactéries multi résistantes aux antibiotiques, le niveau élevé de consommation d'antibiotiques et le constat de prescriptions inappropriées en France, une circulaire en date du 2 mai 2002, relative au bon usage des antibiotiques³⁷, a contraint les établissements de santé à mettre en place un suivi des consommations confrontées aux données d'évolution de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Concernant le suivi des consommations et des résistances, chaque établissement est responsable de l'analyse de ses données.

Au niveau régional, le suivi de la consommation des antibiotiques est réalisé par l'OMEDIT depuis 2008, en partenariat avec l'ARLIN via le groupe de travail anti-infectieux de l'OMEDIT.

Cependant ce suivi régional des antibiotiques n'est pas encore confronté à l'évolution régionale de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

2.2 Objectifs

Dans ce contexte, nous avons voulu procéder à une étude rétrospective de la consommation antibiotiques et des résistances bactériennes dans notre région.

Ne pouvant être exhaustif dès la première expérimentation, nous avons choisi volontairement de réaliser une analyse sur un nombre restreint d'établissements, mais néanmoins représentatifs.

Nous avons ainsi souhaité que chaque catégorie d'établissements soit représentée dans notre étude : le CHU, le CRLCC, des CH et des SSR. Le choix des CH et des SSR a été réalisé en tenant compte de leur représentativité en nombre de lits.

Au total, huit établissements de la région ont été inclus dans l'étude.

Les objectifs de notre étude étaient de :

- Quantifier et décrire la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-Normandie ;
- Suivre l'évolution dans le temps de ces deux indicateurs ;
- Permettre aux établissements de comparer leurs consommations d'antibiotiques entre eux, et par rapport à ceux de la région et de France ;
- Rechercher une corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes ;
- Répondre aux attentes du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.

2.3 Méthode

2.3.1 Période

L'étude a porté sur les données de consommation antibiotiques et de résistances bactériennes de huit établissements de santé en 2010, 2011 et 2012.

Les données ont été recueillies du 1^{er} janvier au 31 décembre de l'année n-1.

2.3.2 Etablissements de santé inclus

Huit établissements de santé ont été choisis pour l'étude : le CHU, Le CRLCC Henri Becquerel, les 4 grands CH et 2 grands SSR.

Tableau 1: Etablissements de santé de l'étude

Etablissement	Type	Activité
Hôpital Charles Nicole	CHU	MCO, SSR, PSY, SLD
Centre Henri-Becquerel	CRLCC	Cancérologie
CHI Eure-Seine	CHG	MCO, SSR, PSY
CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil	CHG	MCO, SSR, HAD
CH de Dieppe	CHG	MCO, SSR, SLD, PSY
Groupe Hospitalier du Havre	CHG	MCO, SSR, PSY, HAD
CRF les Herbiers	SSR	SSR
Hôpital la Musse-St Sébastien de Morsent	SSR	SSR

CHI : Centre Hospitalier Intercommunal ; **GH** : Groupe Hospitalier ; **CRF** : Centre de Rééducation Fonctionnelle ; **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire ; **CHR** : Centre Hospitalier Régional ; **CRLCC** : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer ; **SSR** : Soins de Suite et Réadaptation ; **MCO** : Médecine-Chirurgie-Obstétrique ; **PSY** : Psychiatrie ; **HAD** : Hospitalisation A Domicile ; **SLD** : Soins de Longue Durée ;

Tableau 2: Données administratives 2012 du CHU Charles Nicolle

Secteur	Nombre de lits	Nombre de JH
Etablissement	CHU Charles Nicolle	
Médecine (dont hématologie)	975	460 685
Chirurgie	455	-
Réanimation	40	-
Gynéco-obstétrique	92	-
Pédiatrie*	148	-
Total secteur MCO (hors psychiatrie)	1710	460 685
SSR	278	197 262
SLD	270	-
Psychiatrie		-
Total Etablissement	2 258	657 947

Tableau 3 : Données administratives 2012 des 4 CH

Secteur	Nombre de lits				Nombre de JH			
	CH1	CH 2	CH 3	CH 4	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4
Médecine	399	203	158	256	115 587	61 425	52 552	79 502
Chirurgie	102	63	70	95	28 105	16 599	17 715	23 729
Réanimation	18	13	10	9	4393	3 474	2 216	3 329
Gynéco-obstétrique	64	44	30	47	18 632	11 081	5 847	12 884
Pédiatrie*	93	20	21	16	22 174	3 899	4 153	5 396
Total secteur MCO	676	343	289	423	188 891	96 478	82 483	124 840
SSR	108	120	80	22	35 933	41 924	28 277	7 619
SLD	155	0	130	0	54 679	0	46 673	0
Psychiatrie	217	0	73	10	75 895	0	22 981	4 231
Total Etablissement	1156	463	572	455	355 398	138 402	180 414	136 690

* y compris réanimation, néonatalogie, chirurgie

CH1 : Groupe Hospitalier du Havre (GHH) ;
CH3 : CH de Dieppe;

CH2 : CH d'Elbeuf
CH4 : CHI Evreux-Vernon-Val de Reuil (appelé aussi CHI Eure-Seine)

Tableau 4 : Données administratives 2012 des deux SSR

Secteur	Nombre de lits	Nombre de JH	Nombre de lits	Nombre de JH
Etablissement	SSR de la Musse		SSR des Herbiers	
SSR	380	121 191	152	35 919

Tableau 5 : Données administratives 2012 du CRLCC Henri Becquerel

Secteur	Nombre de lits	Nombre de JH
Etablissement	CRLCC Henri Becquerel	
MCO	118	38 151

2.3.3 Données recueillies

Les consommations d'antibiotiques ont été fournies par les pharmacies de chaque établissement de santé en Unités Communes de Dispensation (UCD) pour chaque présentation d'une molécule, c'est-à-dire le nombre de comprimés, sachets, ampoules, flacons de solution buvable...

Les antibiotiques inclus étaient les antibiotiques considérés comme « critiques » d'après le rapport d'expertise de l'ANSM de novembre 2013³⁵ :

- **fluoroquinolones orales et injectables et céphalosporines orales et injectables de 3^{ème} génération.** Ces antibiotiques sont classés dans le rapport comme particulièrement générateurs de résistances bactériennes et dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques³⁵ ;
- **carbapénèmes** : il s'agit d'antibiotiques de dernier recours vis à vis des bactéries à Gram négatif et dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques³⁵ ;

- **glycopeptides** : ce sont également des antibiotiques de dernier recours vis à vis des cocci à Gram positif.³⁵

La surveillance a concerné toutes les consommations intra hospitalières en hospitalisation complète y compris les antibioprofylaxies chirurgicales.

En ont été exclues les rétrocessions (c'est-à-dire la vente au public de certains médicaments par certains établissements de santé) et les antibiothérapies délivrées en hospitalisation de jour.

Les quantités ont été saisies dans le fichier Excel® « consoAB-national-année.xls », (Annexe 2) outil commun élaboré par les CCLIN de chaque région, et converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique, puis les DDJ ont été rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation en nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) selon les recommandations nationales³⁶. (Annexe 1)

Les résistances bactériennes

Le recueil des résistances bactériennes a été effectué par le laboratoire de microbiologie de chaque établissement.

Les données ont été saisies dans le fichier "Résistance-national2012.xls ». Ce fichier est optionnel. (Annexe 3)

Les bactéries étudiées étaient celles faisant l'objet d'un programme national de surveillance⁴¹ : **SARM, EBLSE** (déjà endémiques mais dont on veut limiter l'extension) et celles émergentes dont on veut empêcher l'implantation : **ERV et EPC**.

Des couples bactéries-antibiotiques ont été étudiés.

Il s'agit de ceux cités dans l'annexe technique de la circulaire du 2 mai 2002³⁷ et le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016⁵, pour lesquels la relation entre exposition à l'antibiotique et sélection de souches résistantes a été documentée :

- *S. aureus* et glycopeptides
- *P. aeruginosa* et ceftazidime, imipénème et ciprofloxacine
- *Enterobacter. cloacae* et cefotaxime (ou ceftriaxone)

- *E. coli* et cefotaxime (ou ceftriaxone) et ciprofloxacine
- *Enterococcus* spp (*faecalis* et *faecium*) et vancomycine

Les données de résistances ont été exprimées en :

- **pourcentage de résistance** au sein de l'espèce : somme des souches de sensibilité intermédiaire (I) et des souches résistantes (R) obtenu selon la formule suivante : [nombre total de souches testées* - nombre de souches sensibles] / nb total de souches testées ;

* vis-à-vis de l'antibiotique testé

- **en densité d'incidence** calculée en rapportant le nombre de nouvelles souches résistantes aux journées d'hospitalisation (pour 1000 JH). Ex : nombre de SARM pour 1000JH.

La politique d'utilisation des antibiotiques: il s'agit des réponses des établissements aux items de l'indicateur composite national du bon usage des antibiotiques : ICATB Version 1, pour les années 2010 et 2012. Les établissements ont l'obligation de répondre à cet indicateur tous les ans, mais nous avons exploité uniquement les réponses pour 2010 et 2012. (Annexe 4)

2.3.4 Analyse des données

La démarche d'analyse des données a comporté trois grandes étapes.

La première étape a reposé sur le suivi dans le temps des consommations (sur trois années : 2010, 2011 et 2012) en comparant les consommations de l'année à celles de l'année précédente.

Ce suivi a tout d'abord porté sur la consommation totale, puis sur la consommation des quatre familles « cibles », et enfin sur la consommation par molécule.

La deuxième étape a consisté en une comparaison des valeurs observées localement par rapport aux valeurs des établissements de même type :

- comparaison de la valeur de la consommation totale observée, et de la consommation par famille d'antibiotiques ;

- comparaison des valeurs par molécule pour certains antibiotiques (vancomycine, ceftazidime, ceftriaxone ou cefotaxime, ciprofloxacine, imipénème).

La comparaison inter établissement a été réalisé par « couple » en fonction du type d'activité et du nombre de lit dont disposaient les établissements sur l'année 2012. Ont ainsi été comparés ensemble :

- les deux SSR : le CRF de la Musse et celui des Herbiers ;
- les quatre CH : le CH d'Elbeuf, le CH de Dieppe, le CHI Eure-Seine et le CH du Havre (appelé GHH dans la suite de la thèse).

Deux établissements de l'étude n'ont pas pu être comparés aux autres établissements en raison de leur activité particulière. Il s'agissait du CHU Charles Nicolle de Rouen et du CRLCC Henri-Becquerel. Leurs données de consommation antibiotiques et de résistance ont ainsi été comparées uniquementt aux données nationales des CHU et CLCC.

La comparaison régionale et nationale a été faite par rapport aux valeurs médianes fournies respectivement par le groupe anti-infectieux de l'OMÉDIT pour la région et par le réseau ATB-RAISIN pour la comparaison nationale.

La troisième étape a consisté en l'analyse de l'évolution des résistances bactériennes entre 2010 et 2012 puis ces données ont été confrontées à celles des consommations de certaines molécules.

L'interprétation des données a intégré deux facteurs: la politique de bon usage des antibiotiques mise en œuvre par chaque établissement au travers de l'ICATB version 1 et l'écologie bactérienne.

2.4 Résultats

Les résultats qui suivent sont exclusivement descriptifs et quantitatifs. Il ne s'agit aucunement d'une évaluation des résultats des établissements en matière de consommations antibiotiques et de résistances bactériennes par rapport à un référentiel ou à un objectif préalablement quantifié.

Il s'agit d'une « photographie » qui permet de suivre dans le temps la consommation et la résistance et de se situer par rapport à un autre établissement de même type, dans la région mais aussi au niveau national.

Les résultats en termes de consommations et de résistances sont fonction de leurs particularités et notamment de leur recrutement de patients, de la répartition de leurs différents secteurs d'activité.

2.4.1. Evolution des consommations antibiotiques sur trois ans des 8 établissements

2.4.1.1. Consommation totale

Il s'agit de la consommation totale des « antibactériens à usage systémique » de la classification J01 ainsi que la rifampicine et les imidazolés per os qui appartiennent à d'autres classes ATC. (Annexe 5)

De 2010 à 2012, les établissements ont vu leur consommation totale en antibiotiques augmenter, à l'exception du CRF de la Musse et du CRLCC Henri Becquerel (respectivement -1,5% et -20%).

L'augmentation de consommation variait de 5% (pour le CHU) à 35% (pour le GHH).

La consommation totale, des huit établissements inclus, a augmenté de 3% en 2012 par rapport à 2010. (Tableau 6)

Tableau 6: Consommation totale en nombre de DDJ/1000JH et pourcentage de variation 2012/2010 par établissement

Etablissements	Nb de DDJ/1000JH		VARIATION 2012/2010
	2010	2012	
CHU Rouen	526,95	551,79	5%
GHH	325,03	438,7	35%
CHI Eure-Seine	652,94	660	1,1%
CH Elbeuf	465,71	516,88	11%
CH Dieppe	421,59	495,53	17,5%
SSR La Musse	326,5	321,5	-1,5%
SSR Les Herbiers	141,1	181,1	28%
Becquerel	923,96	736	-20%
TOTAL	3783,8	3901,45	3%
Moyenne	473	488	

Tableau 7 : Consommations d'antibiotiques, regroupés par famille selon la classification ATC, en nombre de DDJ/1000JH des huit établissements de l'étude

Famille d'antibiotiques	Nb de DDJ/1000JH		Variation 2012/2010
	2010	2012	
Pénicillines	2053	2158	5%
Amoxicilline-ac.clavulanique	1042	1159	11%
Céphalosporines	329	331,2	1%
C1G+C2G	66	60,1	-9%
C3G	263	269	2,3%
Carbapénèmes	60	57	-5%
Fluoroquinolones	454	418	-8%
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	179	185	3%
Glycopeptides	141,6	138,7	-2%
Sulfamides	90	95,5	5%
Aminosides	186	148	-20%
Cyclines	25,5	27	7%
Phénicolés	0,25	0,11	-56%

En détaillant par famille, on observe que les pénicillines étaient les antibiotiques les plus consommés en 2010 et 2012, représentant plus de la moitié de la consommation totale sur les huit établissements.

Les fluoroquinolones occupaient la seconde place, suivis par les céphalosporines, les macrolides et apparentés et les glycopeptides. (Tableau 7)

De 2010 à 2012 l'augmentation a porté surtout sur les pénicillines : + 5%, et davantage sur l'association amoxicilline-acide clavulanique : + 11%. Il s'agissait de l'antibiotique le plus consommé au sein des bêta lactamines ; il représentait plus de la moitié des prescriptions de pénicillines (54%).

2.4.1.2 Consommations des quatre familles « cibles »

Les quatre familles étudiées (glycopeptides+C3G+carbapénèmes+fluoroquinolones) représentaient 26% en 2010 et 24% en 2012 de la consommation totale. (Tableau 7)

Cette même répartition des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital était observée au niveau national en 2011. (Annexe 6)

La consommation de céphalosporines a peu augmenté : de 1%. Elle a surtout concerné les C3G : + 2,3%.

Les fluoroquinolones ont diminué de 8% de 2010 à 2012.

La consommation de carbapénèmes, bien que ayant diminué en 2012 par rapport à 2010 (- 5%) restait encore élevée.

(Tableau 7)

2.4.1.3 Consommation par molécule

Il s'agit de consommations obtenues en faisant la somme des consommations des molécules par famille, d'abord pour l'ensemble des huit établissements, ensuite pour chaque établissement.

➤ consommation de glycopeptides

Globalement, la consommation de glycopeptides a diminué depuis 2010 mais discrètement: **-2% de 2010 à 2012**. (Figure 28)

Cette diminution a porté surtout sur la teicoplanine : **-31% de 2010 à 2012**.

La consommation de vancomycine a en revanche augmenté de 7% en 2012 par rapport à 2010 mais sa consommation s'est stabilisée depuis 2011 (seulement -0,8% de variation en 2012 versus 2011). (Figure 28)

Elle était la molécule la plus consommée des glycopeptides ; en 2011 et 2012 elle représentait 84% de la consommation de glycopeptides (77% en 2010).

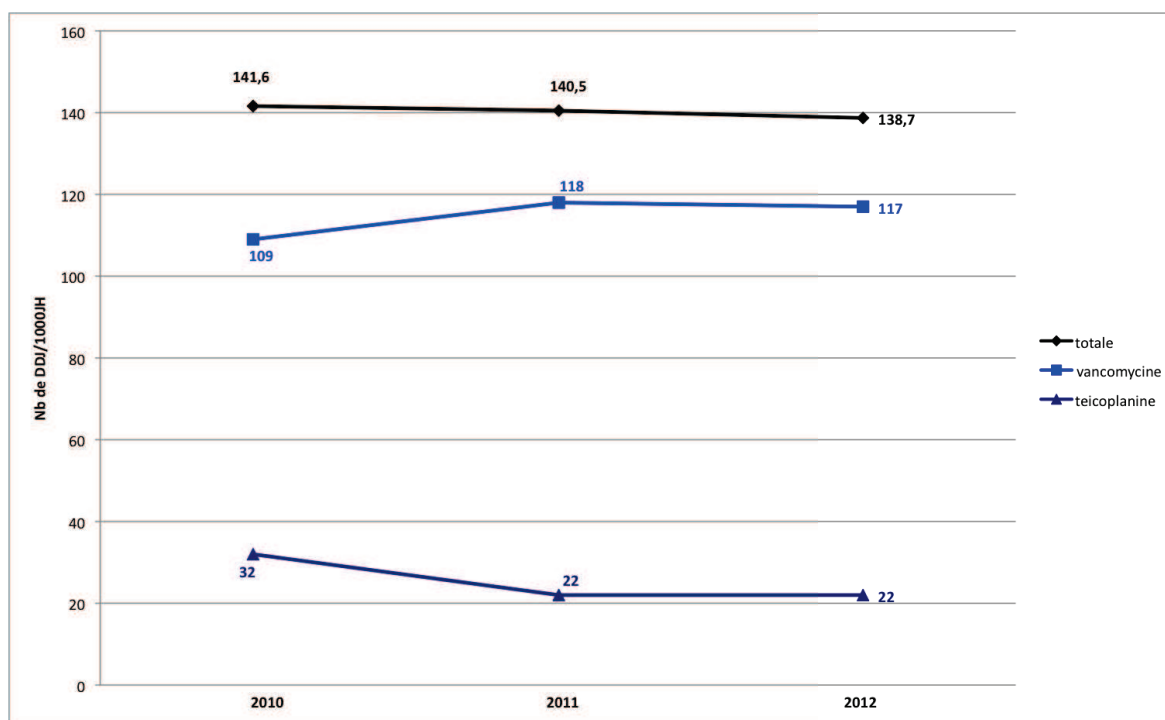


Figure 28 : Evolution de la consommation de glycopeptides de 2010 à 2012 dans les 8 établissements

En revanche, si on détaille par établissement on constate que tous ne suivent pas cette tendance à la baisse.

Le CHU de Rouen et le CH d'Elbeuf ont eu des consommations de glycopeptides qui ont augmenté : respectivement de 12% et 36% en 2012 par rapport à 2010. (Figure 29 et Tableau 8)

Le SSR les Herbiers a multiplié par 10 sa consommation de glycopeptides en trois ans (de 0,3 DDJ/1000JH à 3 DDJ/1000JH).

Pour quatre établissements, la consommation de vancomycine a augmenté (la plus forte consommation concernait un CH). (Tableau 8)

La consommation de vancomycine représentait plus de la moitié des consommations de glycopeptides pour les huit établissements. (Tableaux 1,5,9,13,17,21,25 et 29 de l'annexe 8)

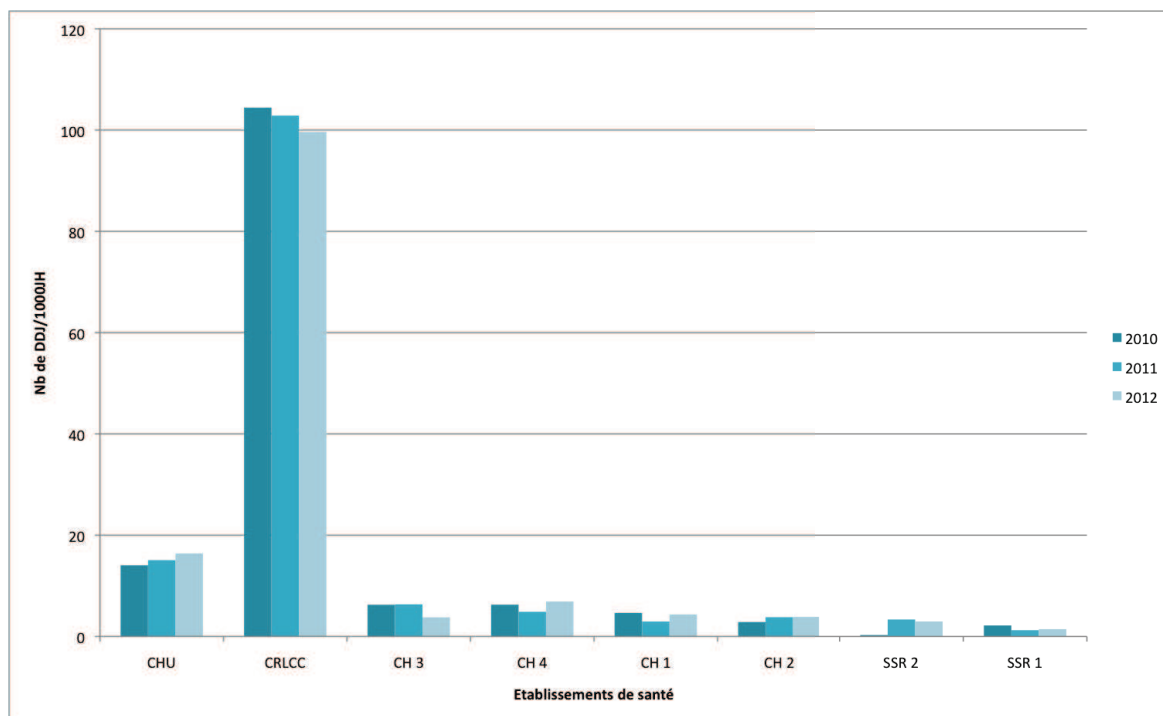


Figure 29: Evolution de la consommation de glycopeptides par établissement de santé de 2010 à 2012

Tableau 8: Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par type d'établissement

	CHU	CRLCC	CH1	CH2	CH3	CH4	SSR 1	SSR 2
Glycopeptides	12%	-5%	-8%	36%	-40%	-2%	-36%	-
<i>vancomycine</i>	11%	6%	-3%	80%	-32	-5%	-33%	-
<i>teicoplanine</i>	16%	-37%	-30%	-93%	-69%	100%	-100%	-

➤ Consommation de fluoroquinolones

Sur l'ensemble des huit établissements, la consommation de fluoroquinolones a diminué de **8% entre 2010 et 2012**. (Figure 30)

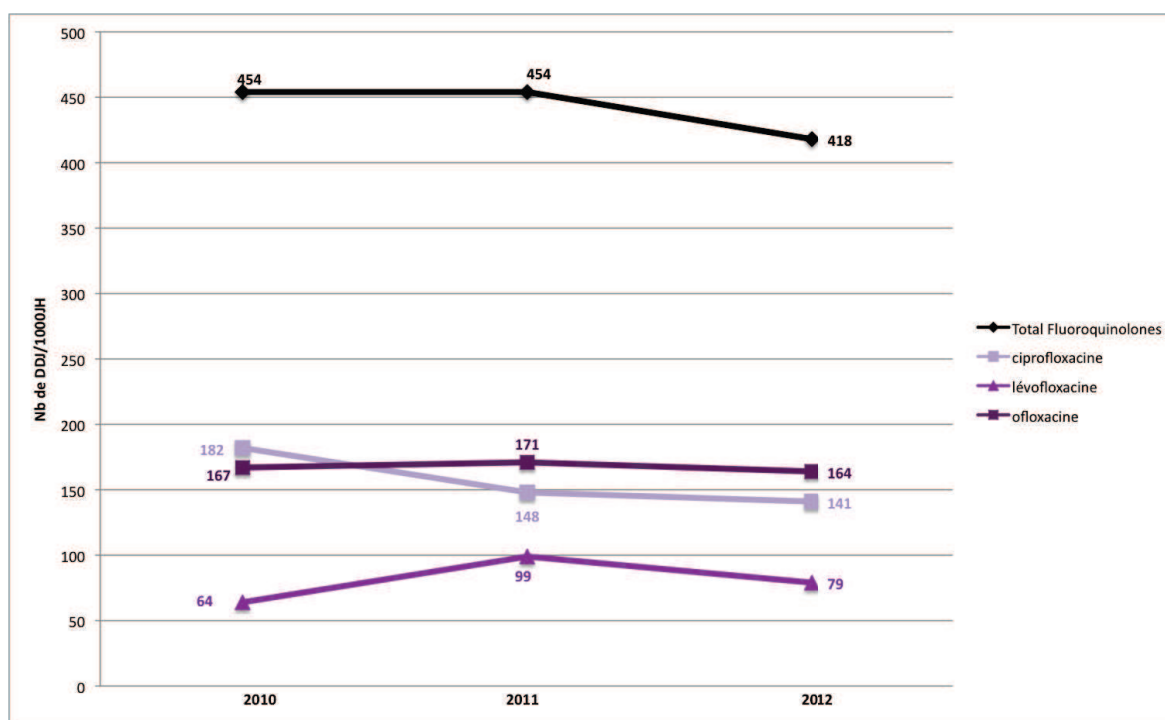


Figure 30 : Evolution de la consommation de fluoroquinolones de 2010 à 2012 dans les 8 établissements

Cette diminution a davantage porté sur la ciprofloxacine (-22,5% en 2012 par rapport à 2010), que sur l'ofloxacine dont la diminution de prescription a été moins franche (-1,8% en 2012 par rapport à 2010).

La lévofloxacine faisait figure d'exception : sa consommation a progressé depuis 2010 : +55% en 2011 et + 23% en 2012 par rapport à 2010 malgré une baisse amorcée en 2012 de 20% (par rapport à 2011).

(Figure 30)

En détaillant par établissement, on constate qu'entre 2010 et 2012, 4 établissements ont diminué leur prescription de fluoroquinolones et quatre l'ont augmenté: respectivement +3% pour le SSR de la Musse, +6% pour le CH d'Elbeuf, +11% pour le CH du Havre, +37% pour le SSR des Herbiers : (Figure 31 et Tableau 9)

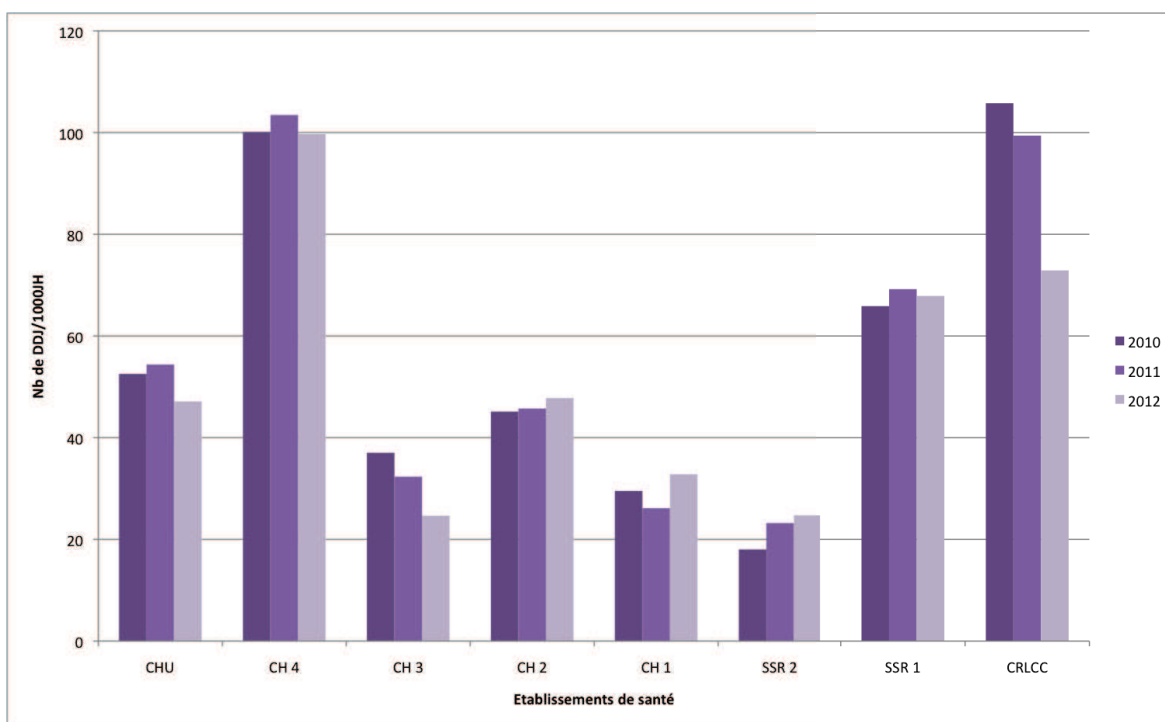


Figure 31 : Evolution des consommations de fluoroquinolones orales et injectables par établissement de 2010 à 2012

De 2010 à 2012 les prescriptions de ciprofloxacine ont fortement diminué pour la majorité des établissements à l'exception d'un CH et d'un SSR (-80% pour la plus forte baisse).

La consommation de lévofloxacine a triplé pour le GHH. Elle a diminué pour seulement trois établissements. Le SSR des Herbiers n'en consommait pas en 2010 et très peu en 2011 (0,3 DDJ/1000JH).

La majorité des établissements ont augmenté leur prescription d'ofloxacine, à l'exception de deux CH. (Tableau 9)

Tableau 9: Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par établissement

	CHU	CRLCC	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4	SSR 1	SSR 2
Fluoroquinolones	-10%	-31%	11%	6%	-33%	-0,4%	3%	37%
<i>Ciprofloxacin</i> e	-39%	-45%	-3%	-25%	-63%	41%	0%	122%
<i>Lévo</i> floxacin	-7%	64%	15%	17%	-100%	33%	3%	-
<i>Ofloxacin</i> e	10%	0%	24%	8%	-16%	-14%	6%	18%

➤ Consommation de C3G

Globalement, la consommation de C3G a été très fluctuante sur les trois années.

En effet, après une hausse de **8%** en **2011** par rapport à 2010, la consommation de C3G en **2012** a diminué : **-5%** par rapport à 2011 mais est restée néanmoins supérieure à celle de 2010 soit une hausse de **2,3%**. (Figure 32)

Parmi les C3G, la ceftriaxone était l'antibiotique le plus consommé et représentait en 2011 et 2012 plus de la moitié (60%) des C3G injectables et 74% des C3G injectables sans activité sur *P. aeruginosa* (76% en 2011). (Figure 32)

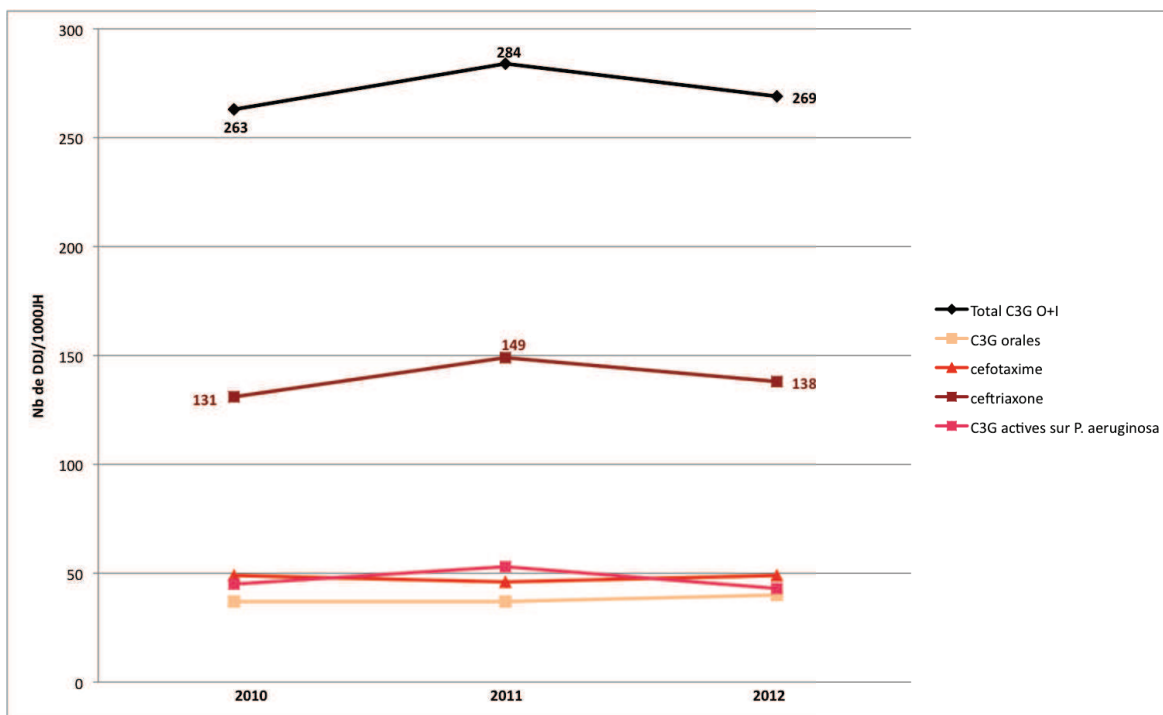


Figure 32 : Evolution de la consommation de C3G orales et injectables de 2010 à 2012 dans les 8 établissements

La consommation de ceftriaxone a diminué de 2011 à 2012 : -7,4% mais est restée néanmoins supérieure à la consommation de 2010 soit une hausse de **5% de 2010 à 2012**.

La consommation de cefotaxime a augmenté de **2011 à 2012 : + 6,5%** atteignant la même valeur qu'en 2010.

Les C3G injectables actives sur *P. aeruginosa* (ceftazidime, céfépime et ceftazidime) ont diminué en **2012 : -18,9%** par rapport à 2010.

La consommation de C3G a diminué de 2010 à 2012 pour quatre établissements : le CHU de Rouen, le CRLCC Henri-Becquerel, le SSR de la Musse et le CH de Dieppe.

La diminution variait de 1% pour la plus faible à -12% pour la plus forte baisse.

Les quatre autres établissements ont augmenté la prescription de C3G (+ 55% pour la plus forte hausse). (Tableau 10 et Figure 33)

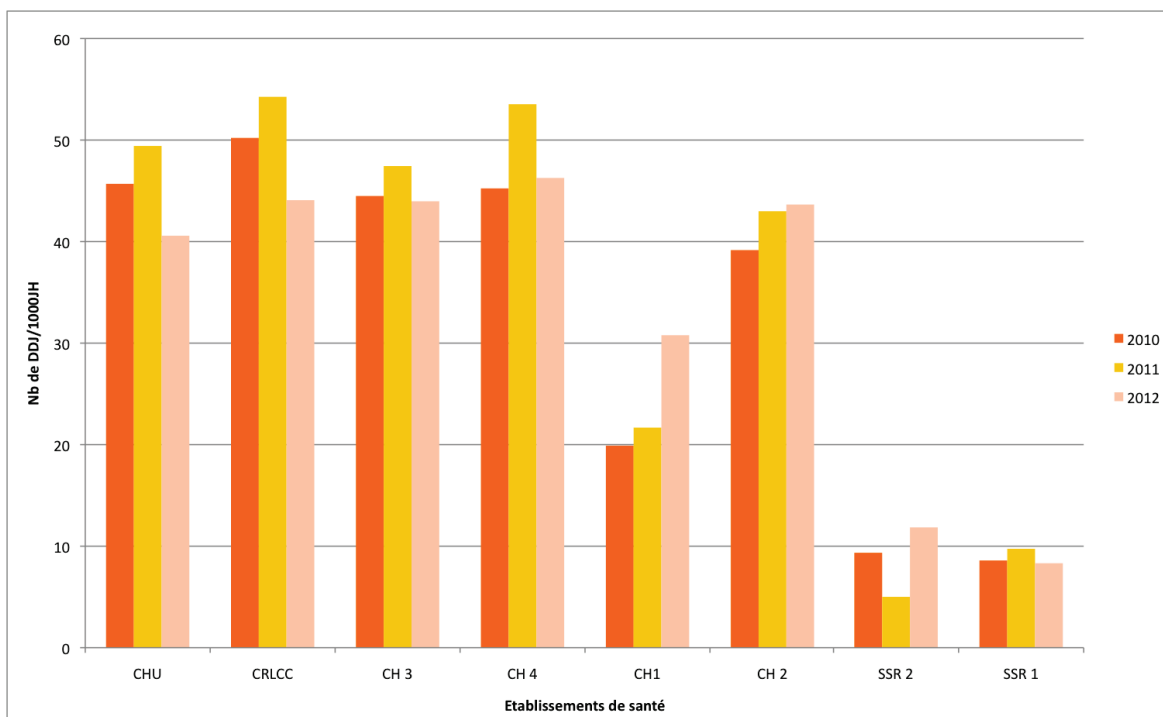


Figure 33 : Evolution des consommations de C3G orales et injectables par établissement de 2010 à 2012

Parmi les C3G, la consommation de ceftriaxone a augmenté pour la majorité des établissements (jusqu'à +62% pour un CH). Il en a été de même pour la consommation de cefotaxime. (Tableau 10)

Tableau 10 : Pourcentages de variation 2012/2010 par molécule et par établissement

	CHU	CRLCC	CH 1	CH2	CH 3	CH 4	SSR 1	SSR 2
C3G	-11%	-12%	55%	11%	-1%	2%	-3%	27%
<i>C3G orales</i>	13%	13%	6%	-32%	-19%	5%	-12%	89%
<i>ceftriaxone</i>	-31%	-25%	62%	9%	3%	33%	-9%	7%
<i>cefotaxime</i>	5%	100%	75%	35%	3%	-28%	-33%	-100%
<i>C3G injectables actives sur P. aeruginosa</i>	4%	-10%	9%	92%	-14%	14%	0%	85%

Tous les établissements de l'étude ont consommé plus de ceftriaxone que de cefotaxime au cours des trois années. (Tableaux 2,7,11,15,19,23,27 et 31 de l'annexe 8) .

Le CRLCC Henri-Becquerel et le CH de Dieppe ont diminué leur consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa*. Pour les autres établissements, elle a augmenté (la plus forte augmentation a été observée pour le CH d'Elbeuf : +92%).

➤ Consommation de carbapénèmes

Globalement, la consommation de carbapénèmes a diminué fortement en 2011 par rapport à 2010 : - 18%.

En 2012 elle a augmenté: + 14% par rapport à 2011 mais elle est restée néanmoins inférieure à celle de 2010 soit une baisse de 6,7% de 2010 à 2012.

(Figure 34)

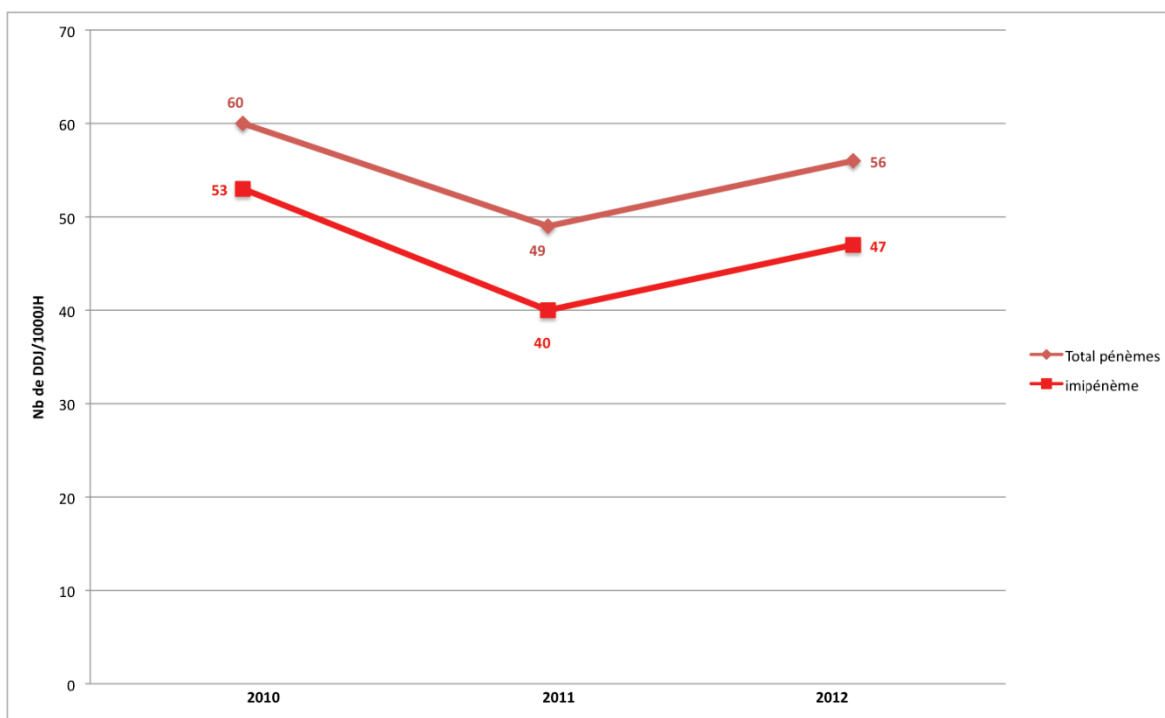


Figure 34 : Evolution des consommation de carbapénèmes de 2010 à 2012 dans les 8 établissements

Parmi les carbapénèmes, l'imipénème a été la molécule la plus prescrite représentant plus de 80% de la consommation de carbapénèmes.

Malgré une forte diminution de sa consommation de 2010 à 2011 (-24,5%) , elle a augmenté en 2012 : +17,5% par rapport à 2011 alors qu'elle avait diminué de 2010 à 2012 de 11%.

En détaillant par établissement on constate la situation inverse.

De 2010 à 2012 le CRLCC Henri-Becquerel a diminué sa consommation de carbapénèmes de 26% .

Pour tous les autres établissements, la consommation a augmenté. L'augmentation variait de 12% à 93%.

(Figure 35 et Tableau 11)

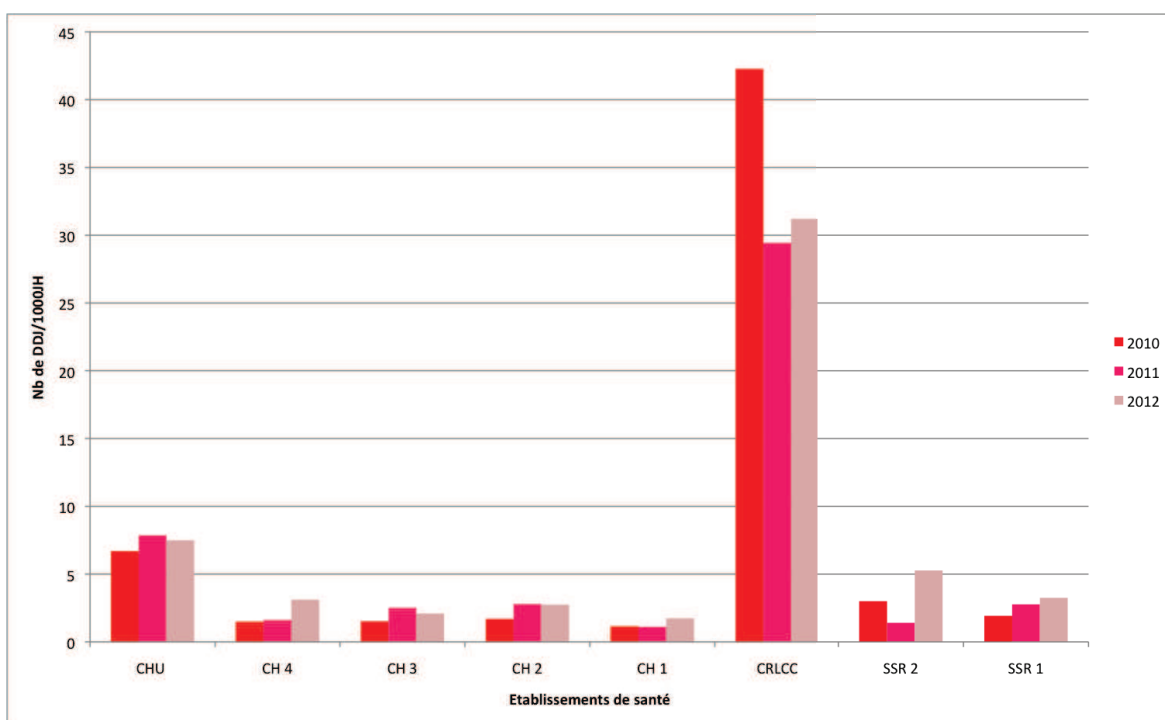


Figure 35 : Evolution des consommations de carbapénèmes par établissement de 2010 à 2012

Tableau 11 : Pourcentages de variation 2012/2010 par type d'établissement

	CHU	CRLCC	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4	SSR 1	SSR 2
Carbapénèmes	12%	-26%	54%	59%	40%	93%	68%	77%

Au total, les résultats de 2012 font apparaître quelques évolutions positives :

- la diminution de la consommation des glycopeptides (-2%) ;
- la baisse de la consommation de fluoroquinolones (-8%), qui représentent la seconde classe la plus consommée à l'hôpital ;

En revanche, d'autres évolutions demeurent préoccupantes comme la progression de la consommation des C3G (+2%), et notamment de la ceftriaxone (+5%) ainsi que des carbapénèmes (de +12% à +93% selon les établissements). (Tableau 12)

Tableau 12 : Récapitulatif des consommations et des pourcentages de variation de 2010 à 2012 des huit établissements de santé

	Consommations antibiotiques			Variations
	2010	2011	2012	2012/2010
Total glycopeptides	141,6	140	138,7	-2%
<i>vancomycine</i>	109	118	117	7%
<i>teicoplanine</i>	32	22	22	-31%
Total C3G O+I	263	284	269	2%
<i>C3G orales</i>	37	37	40	8%
<i>cefotaxime</i>	49	46	49	0%
<i>ceftriaxone</i>	131	149	138	5%
<i>C3G actives sur P. aeruginosa</i>	45	53	43	-4%
Total Fluoroquinolones	454	454	418	-8%
<i>ciprofloxacin</i>	182	148	141	-22,5%
<i>lévofloxacin</i>	64	99	79	23%
<i>ofloxacin</i>	167	171	164	-2%
Total pénèmes	60	49	56	-6,7%
<i>imipénème</i>	53	40	47	-11%
<i>ertapénème</i>	1,3	1	3	131%

2.4.2 Comparaison inter-établissements

Il s'agit de consommations moyennes sur les trois années 2010, 2011 et 2012.

Ainsi ont été comparées entre elles les données des établissements de santé suivants :

- Les deux SSR : la Musse et les Herbiers ;
- les CH de Dieppe, Elbeuf, du Havre et du CHI Eure-Seine ;
- le CHU de Rouen et le CRLCC Henri Becquerel, en raison de leur activité particulière, n'ont pas pu être comparés aux autres établissements de l'étude.

Pour la comparaison au niveau national, la comparaison s'est effectuée par type d'établissement.

Pour la région, on ne dispose pas de médiane par type d'établissement. Aussi la médiane régionale, indiquée pour chaque famille et pour certaines molécules, représente la médiane de 38 établissements de santé de Haute-Normandie en 2012 (qui ont envoyé leurs consommations à l'OMÉDIT).

2.4.2.1 Consommation par famille et molécule

❖ **CHU de Rouen**

Les tableaux qui suivent présentent les résultats des consommations antibiotiques de l'année 2012 par famille et molécule ainsi que la position du CHU Charles Nicolle par rapport à la médiane nationale des CHU en 2012 (symbolisée par > quand sa consommation est supérieure à la médiane, par < quand elle est inférieure).

Consommation de glycopeptides

Le CHU de Rouen avait une consommation de glycopeptides (16 DDJ/1000JH) plus importante que la médiane nationale des CHU (12 DDJ/1000JH) et nettement supérieure à la médiane régionale, s'expliquant par son activité non comparable (1,1 DDJ/1000JH)³⁸. (Tableau 13)

Parmi les deux molécules, la vancomycine était la plus consommée. Elle représentait plus de la moitié de la consommation des glycopeptides. (Tableau 1 de l'annexe 11 et Tableau 13)

Tableau 13 : Comparaison des consommations de glycopeptides

	DDJ/1000JH	Position	
		médiane nationale	médiane régionale
vancomycine	12,6		>>
teicoplanine	3,8		
Total glycopeptides	16,4	>	>>

Consommation de fluoroquinolones

En comparaison à la médiane nationale (48 DDJ/1000JH), le CHU de Rouen avait une consommation un peu inférieure, mais supérieure à la médiane régionale (35 DDJ/1000JH).³⁸

Parmi les fluoroquinolones, l'ofloxacine était la plus consommée. Sa consommation se situait au-dessus de la médiane nationale (15 DDJ/1000JH) suivie par la lévofloxacine beaucoup plus consommée que la médiane nationale des CHU (7 DDJ/1000JH).

En revanche par rapport aux autres CHU (médiane à 20 DDJ/1000JH), le CHU Charles Nicolle était moins consommateur de ciprofloxacine. (Tableau 1 de l'annexe 11 et Tableau 14)

Tableau 14 : Comparaison des consommations de fluoroquinolones

	DDJ/1000JH	Position	
		médiane nationale	médiane régionale
ciprofloxacine	8,7	<<	
lévofloxacine	14,1	>>	
ofloxacine	22,2	>	
Total fluoroquinolones (O+I)	47	<	>

La prescription de carbapénèmes au CHU de Rouen était inférieure à la médiane nationale (13 DDJ/1000JH). Par rapport à la région, elle était supérieure à la médiane régionale (0,4 DDJ/1000JH).³⁸ s'expliquant par une activité différente des autres établissements de la région (Tableau 1 de l'annexe 11 et Tableau 15)

Au sein de cette famille, l'imipénème était la plus prescrite.

Tableau 15 : Comparaison des consommations de carbapénèmes

	DDJ/1000JH	Position	
		médiane nationale	médiane régionale
imipénème	4,1		>>
ertapénème	0,6		
doripénème	0,2		
Total carbapénèmes	7,5	<<	>>

Consommation de C3G (orales et injectables)

Le CHU de Rouen avait une consommation de C3G inférieure à la médiane nationale des CHU (45 DDJ/1000JH) mais supérieure à la médiane régionale (25,2 DDJ/1000JH).³⁸

Bien que sa consommation totale était en dessous de la médiane nationale, ses consommations de C3G orales, injectables sans activité sur *P. aeruginosa* et celles actives sur *P. aeruginosa* étaient au-dessus de la médiane nationale (respectivement à 2,3 et 8 DDJ/1000JH) et régionale³⁸ (médiane de la ceftriaxone à 13,6 DDJ/1000JH). (Tableau 1 de l'annexe 11 et Tableau 16)

La ceftriaxone a été la molécule la plus consommée (comme au niveau national et régional): elle représentait 36% de la consommation totale. (Tableau 16)

Tableau 16 : Comparaison des consommations de C3G orales et injectables

	DDJ/1000JH	Position	
		médiane nationale	médiane régionale
C3G Orales	4,96	>>	
Céfotaxime	11,14	>>	
Ceftriaxone	14,8	<	>
C3G injectables actives sur P. aeruginosa	9,6	>	
Total C3G	40,6	<	>

A l'exception d'une famille d'antibiotique, les glycopeptides, le CHU de Rouen a enregistré des consommations inférieures à la médiane nationale des CHU.

❖ SSR de La Musse et des Herbiers

Les deux établissements ont eu des consommations très proches de glycopeptides (moyenne de 1,6 DDJ/1000JH pour la Musse et de 2,2 DDJ/1000JH pour les Herbiers), de carbapénèmes (3,2 DDJ/1000JH pour les Herbiers et de 2,6 DDJ/1000JH pour la Musse) ainsi que de C3G (7,9 DDJ/1000JH pour la Musse et de 8,7 DDJ/1000JH pour les Herbiers). (Figures 36, 37 et 39)

En revanche, le SSR de la Musse a enregistré une forte consommation de fluoroquinolones (moyenne de 62,6 DDJ/1000JH) par rapport au SSR des herbiers dont la consommation était moindre : 22 DDJ/1000JH. (Figure 38)

Parmi les glycopeptides, la vancomycine était majoritairement prescrite, représentant respectivement 87% de la consommation de glycopeptides pour le SSR de la Musse et 73% de la consommation pour le SSR des Herbiers. (Figure 36)

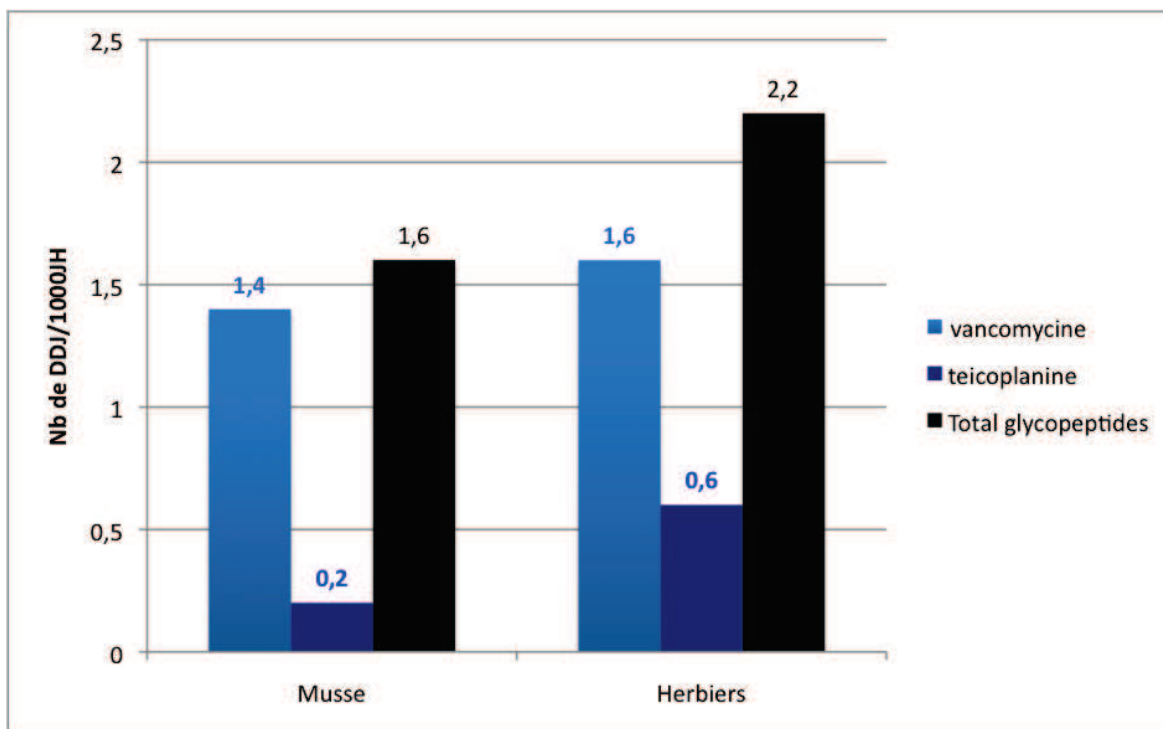


Figure 36 : Consommations moyennes de glycopeptides des deux SSR

Tableau 17 : Comparaison de la consommation 2012 de glycopeptides

	DDJ/1000JH	Position	
		nationale	régionale
SSR la Musse	1,45	>	>
CRF les Herbiers	2,96	>>	>>

Leur consommation de glycopeptides était plus importante qu'au niveau régional et national (Tableau 17).

Tableau 18 : Comparaison de la consommation 2012 de C3G orales et injectables

Etablissement	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
SSR la Musse	C3G Orales	1,5	<	
	Céfotaxime	1,2	>	
	Ceftriaxone	3,8	>	<<
	C3G injectables actives sur <i>P. aeruginosa</i>	1,8	>>	
	Total C3G	8,3	>	<<
SSR les Herbiers	C3G Orales	8,5	>>	
	Céfotaxime	0	=	
	Ceftriaxone	3,2	=	<<
	C3G injectables actives sur <i>P. aeruginosa</i>	0,14	=	
	Total C3G	11,8	>	<

NB : la médiane régionale n'était détaillée que pour la ceftriaxone, pas pour les autres molécules.

Globalement, les deux établissements ont eu des consommations en C3G proches sur le plan quantitatif et qualitatif. (Figure 37)

La ceftriaxone a été la molécule la plus consommée de toutes les C3G (représentant 100% de la consommation de C3G sans activité sur *P. aeruginosa* pour le SSR des Herbiers et 75% pour le SSR de la Musse). Son utilisation a été de 3,8 DDJ/1000JH pour le SSR de la Musse, et de 3,23 DDJ/1000JH pour celui des Herbiers. Suivaient ensuite la ceftazidime et le cefotaxime. (Tableaux 27 et 31 de l'annexe 8)

La seule différence observée entre les deux établissements porte sur la nature de la consommation des C3G orales : le SSR la Musse a prescrit de la cefpodoxime tandis que le SSR des Herbiers prescrivait le céfixime. (Figure 37)

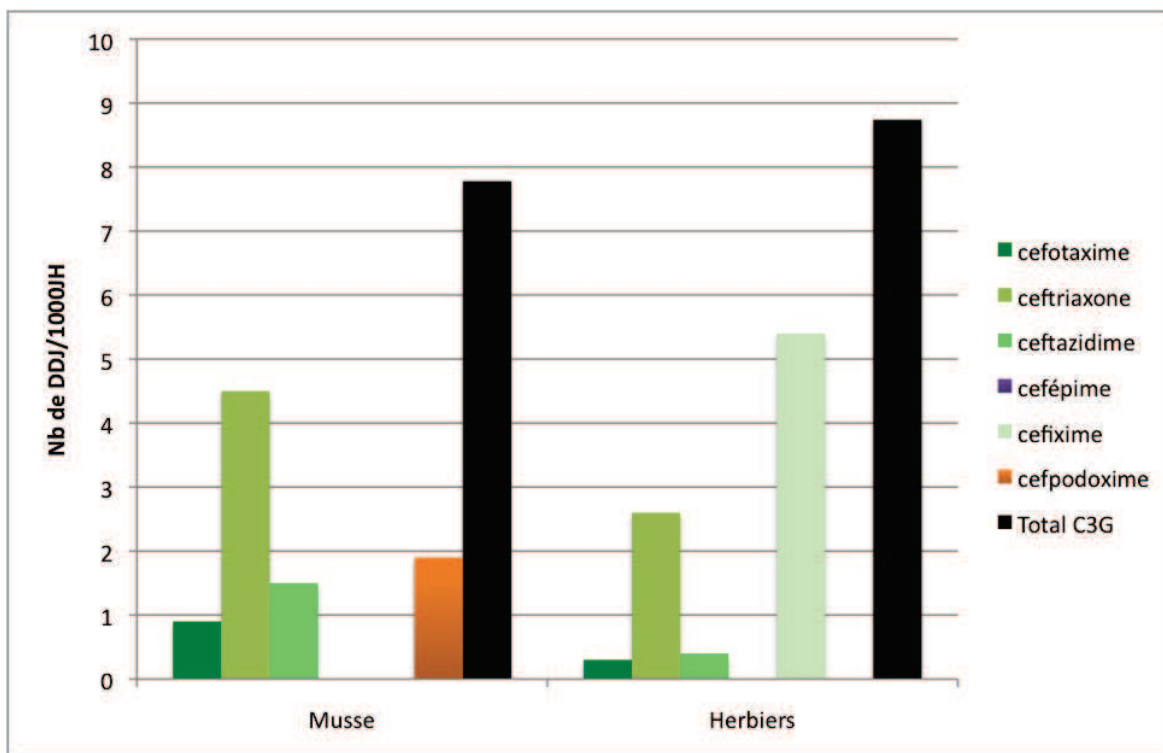


Figure 37 : Consommations moyennes de C3G orales et injectables des deux SSR

La consommation des C3G des 2 SSR était supérieure à la médiane nationale mais moindre que la région (Tableau 18).

Concernant les fluoroquinolones, les deux établissements ont eu le même profil de consommation. (Figure 38)

Les deux molécules les plus consommées ont été l'ofloxacine et la ciprofloxacine, de façon très nette, par rapport aux autres fluoroquinolones.

La lévofloxacine a été quant à elle très peu consommée : une moyenne de 1 DDJ/1000JH pour les deux établissements.

Pour la norfloxacine, le SSR de la Musse a eu une consommation moyenne de 16 DDJ/1000JH, nettement supérieure à celle des Herbiers (1 DDJ/1000JH).

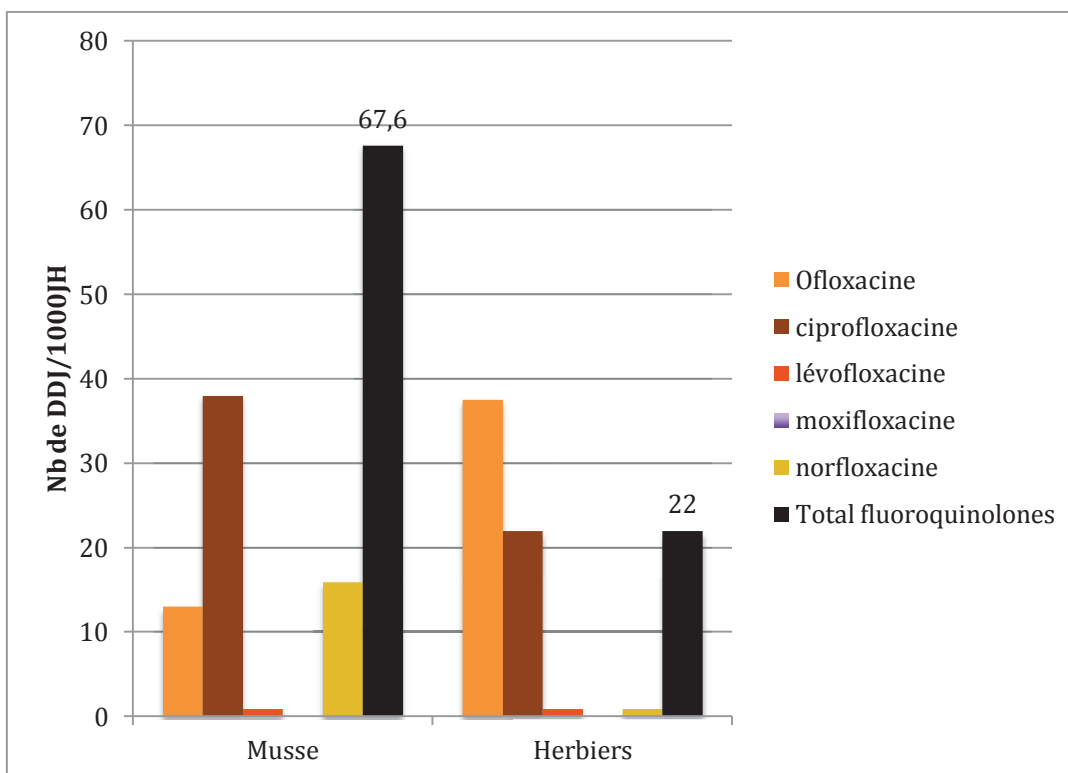


Figure 38 : Consommations moyennes de fluoroquinolones, orales et injectables, des deux SSR

Sur le plan quantitatif, le SSR de la Musse a enregistré une plus forte consommation de fluoroquinolones (68 DDJ/1000JH), supérieure aux médianes nationales et régionales tandis que le SSR des Herbiers a eu des consommations inférieures de fluoroquinolones. (Tableau 19)

Tableau 19 : Comparaison de la consommation 2012 de fluoroquinolones

Etablissement	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
SSR la Musse	ciprofloxacin	38,8	>>	
	lévofloxacin	2,7	=	
	ofloxacin	11,3	>	
	Total fluoroquinolones	67,9	>>	>>
CRF les Herbiers	ciprofloxacin	8	>	
	lévofloxacin	2,3	<	
	ofloxacin	14	>>	
	Total fluoroquinolones	24,7	>	<

Les deux établissements ont eu des consommations de carbapénèmes très proches (consommation moyenne de 3,2 DDJ/1000JH pour le SSR des Herbiers et de 2,6 DDJ/1000JH pour celui de la Musse). (Figure 39)

L'imipénème était la plus consommée, suivie par l'ertapénème.

La Musse a consommé exclusivement de l'imipénème.

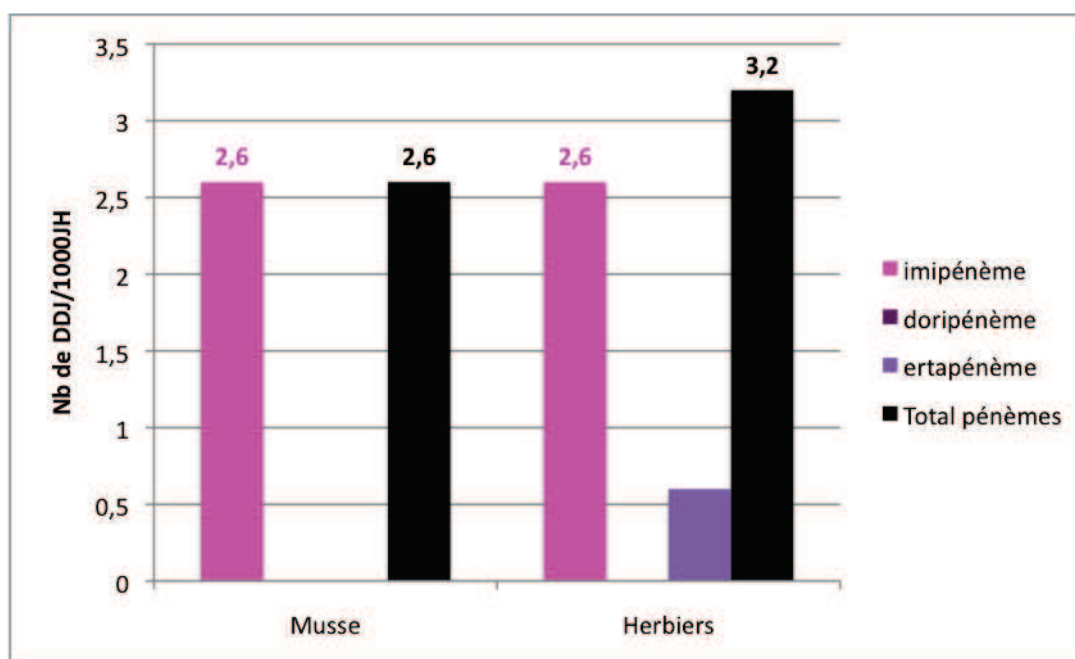


Figure 39 : Consommations moyennes de carbapénèmes des deux SSR

Leur consommation était beaucoup plus importante qu'au niveau régional et national. (Tableau 20)

Tableau 20 : Comparaison de la consommation 2012 de carbapénèmes

Établissement	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
SSR la Musse	imipénème	3,25		>>
	Total carbapénème	3,25	>>	>>
CRF les Herbiers	imipénème	3,6		>>
	Total carbapénème	5,3	>>	>>

❖ **CHI Eure-Seine - CH Dieppe - CH Elbeuf - GHH**

Le CH d'Elbeuf et le GHH ont eu des consommations moyennes de glycopeptides proches (respectivement de 4 DDJ/1000JH et de 3,3 DDJ/1000JH).

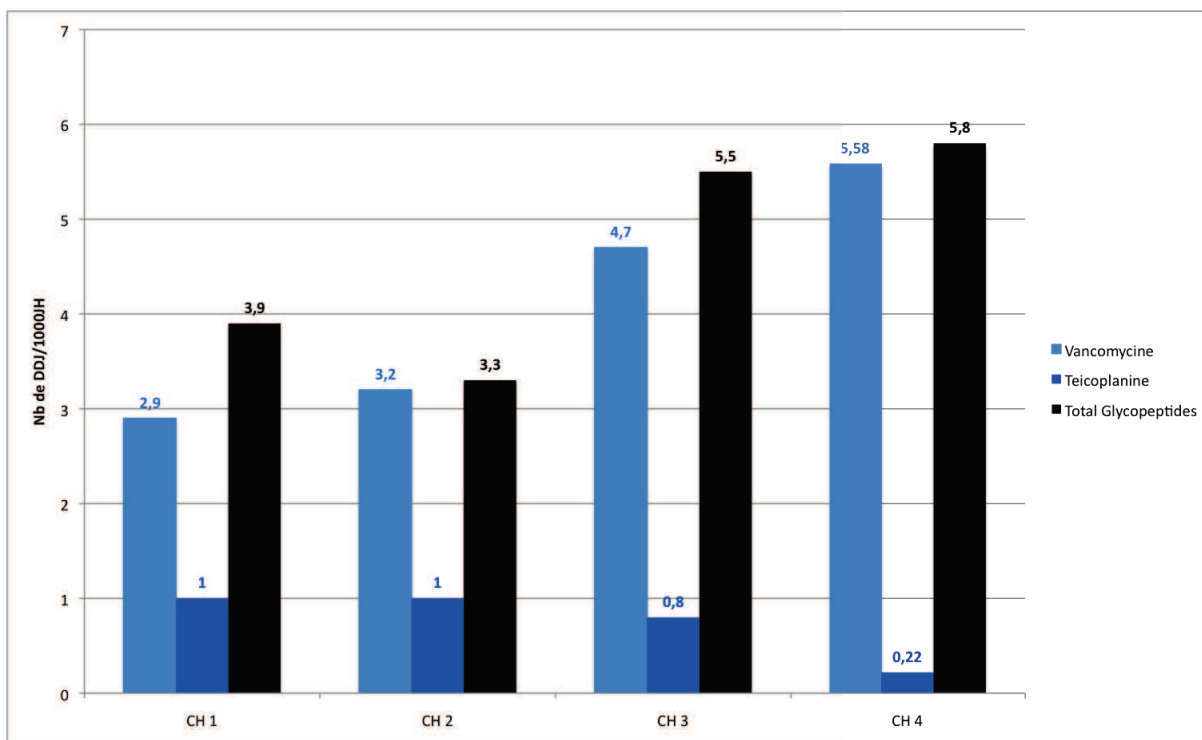


Figure 40: Consommations moyennes de glycopeptides des 4 CH

Le CH de Dieppe et d'Evreux ont eu une consommation moyenne plus importante (respectivement de 5,5 DDJ/1000JH et 5,8 DDJ/1000JH).

En détaillant par molécule, on peut constater une prescription dominante de vancomycine par rapport à la teicoplanine (elle représentait pour les 4 CH plus de la moitié de la consommation des glycopeptides). (Tableaux 5, 13, 17 et 21 de l'annexe 8)

Tableau 21 : Comparaison de la consommation 2012 de glycopeptides

Etablissements	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
GHH	vancomycine	3,4		>>
	teicoplanne	0,98		
	total glycopeptides	4,35	>	>>
CH Elbeuf	vancomycine	3,8		>>
	teicoplanne	0,05		
	total glycopeptides	3,9	<	>>
CH Dieppe	vancomycine	3,4		
	teicoplanne	0,4		
	total glycopeptides	3,8	>	>>
CHI Eure-Seine	vancomycine	5,8		
	teicoplanne	0,45		
	total glycopeptides	6,25	>>	>>

Globalement, on observe que les quatre établissements présentent des profils de consommation identiques en matière de molécules de C3G et très proches d'un point de vue quantitatif.

La consommation totale de C3G varie en effet entre 42 et 48 DDJ/1000JH pour les quatre établissements (la plus faible consommation a été pour le GHH avec une consommation moyenne de 24 DDJ/1000JH). (Tableau 21)

Tous ont surtout consommé de la ceftriaxone par rapport au cefotaxime (consommation de la ceftriaxone moins marquée pour le CHI Eure-Seine en comparaison à celle du cefotaxime). Suivaient les C3G orales puis celles actives sur *P. aeruginosa*.

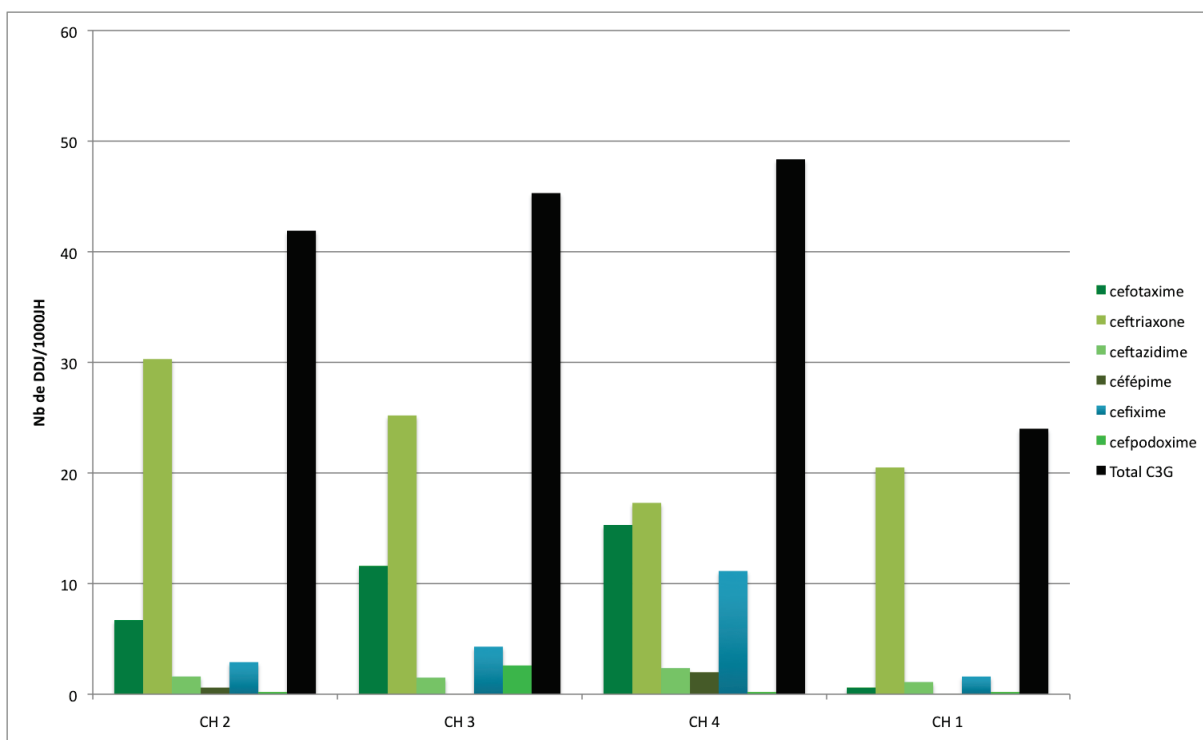


Figure 41 : Consommations moyennes de C3G, orales et injectables, des 4 CH

Tableau 22: Comparaison de la consommation 2012 de C3G orales et injectables

Etablissements	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
GHH	C3G orales	1,8	<	
	cefotaxime	0,75	<	
	ceftriaxone	27	>	>>
	C3G actives sur P. aeruginosa	1,2	<	
	Total C3G	30,8	<	>
CH Elbeuf	C3G orales	2,7	<	
	cefotaxime	8,1	>	
	ceftriaxone	30,4	>	>>
	C3G actives sur P. aeruginosa	2,5	>	
	Total C3G	43,6	>	>
CH Dieppe	C3G orales	6,02	>	
	cefotaxime	11,2	>>	
	ceftriaxone	25,5	>	>>
	C3G actives sur P. aeruginosa	1,2	<	
	Total C3G	43,9	>	>
CHI Eure-Seine	C3G orales	11,7	>>	
	cefotaxime	12,5	>>	
	ceftriaxone	19,6	<	>
	C3G actives sur P. aeruginosa	2,4	>	
	Total C3G	46,3	>	>

Alors que le CH d'Elbeuf, du Havre et de Dieppe ont eu des consommations relativement voisines de fluoroquinolones (respectivement 46,2 DDJ/1000JH ; 29,5 DDJ/1000JH et 32,5 DDJ/1000JH), le CHI Eure-Seine présentait une consommation significativement plus importante de 101,1 DDJ/1000JH. (Figure 42)

Pour les quatre établissements, l'ofloxacine a été la molécule la plus prescrite. Suivent ensuite la lévofloxacine et la ciprofloxacine et dont les consommations ont été proches. Quant à la consommation de norfloxacine, elle a varié de 2 à 6 DDJ/1000JH selon les CH. (Figure 42)

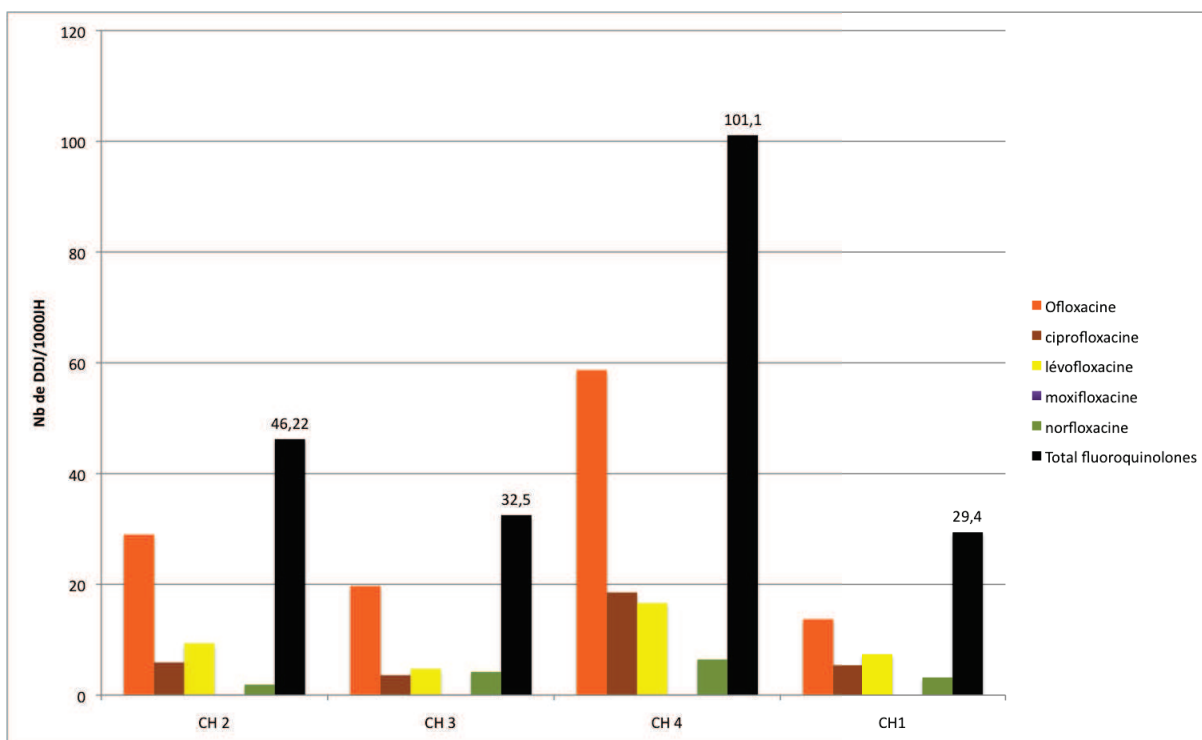


Figure 42 : Consommations moyennes de fluoroquinolones, orales et injectables, des 4 CH

Tableau 23 : Comparaison de la consommation 2012 de fluoroquinolones

Etablissements	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
GHH	ciprofloxacine	5,6	<	
	lévofloxacine	10,4	>	
	ofloxacine	30,1	>>	
	Total fluoroquinolones	32,8	<<	<
<hr/>				
CH Elbeuf	ciprofloxacine	4,9	<	
	lévofloxacine	9,4	=	
	ofloxacine	29	>	
	Total fluoroquinolones	47,8	<	>
<hr/>				
CH Dieppe	ciprofloxacine	1,6	<<	
	lévofloxacine	0	<<	
	ofloxacine	17,3	<	
	Total fluoroquinolones	24,7	<<	<
<hr/>				
CHI Eure-Seine	ciprofloxacine	22,4	>>	
	lévofloxacine	18,9	>>	
	ofloxacine	53,6	>>	
	Total fluoroquinolones	99,7	>>	>>

Trois CH avaient des consommations moyennes identiques à 2 DDJ/1000JH, celle du GHH était un peu inférieure (1,2 DDJ/1000JH).

L'imipénème a été la plus prescrite (représentant plus de la moitié de la consommation de carbapénèmes). Seulement deux CH ont prescrit de l'ertapénème et un seul a prescrit du doripénème. (Figure 43)

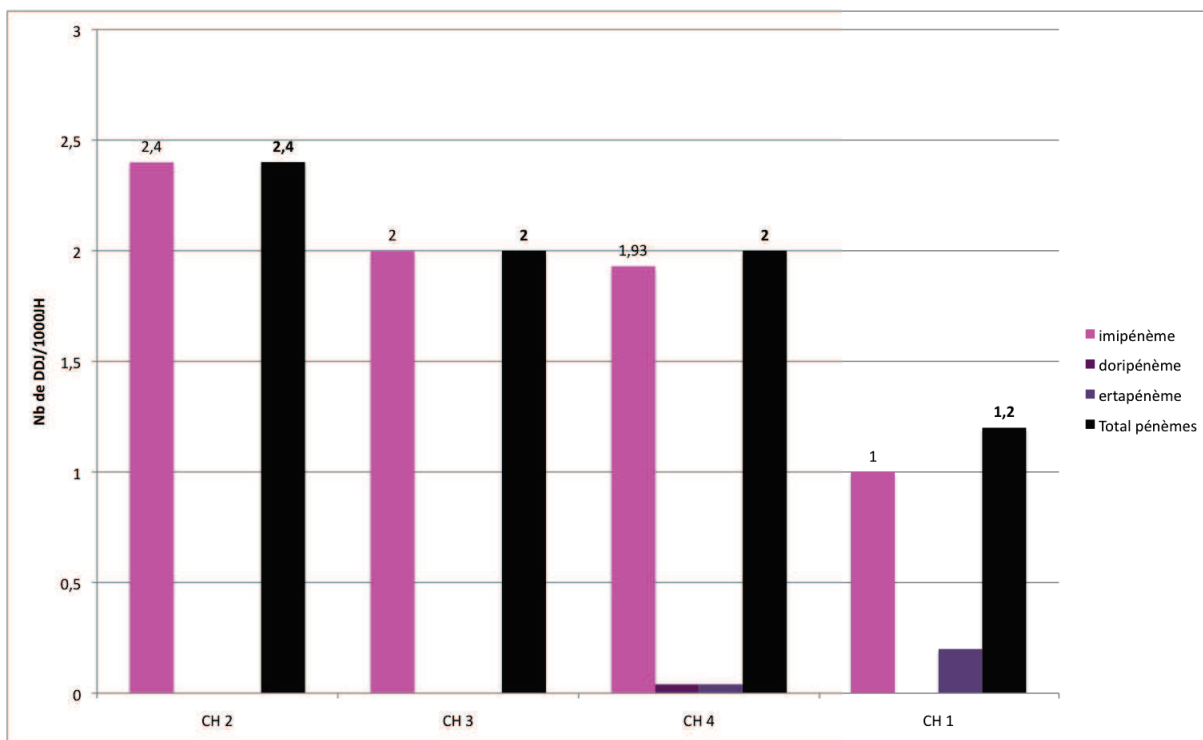


Figure 43 : Consommations moyennes de carbapénèmes des 4 CH

Tableau 24 : Comparaison de la consommation 2012 de carbapénèmes

Etablissements	Antibiotiques	DDJ/1000JH	Position	
			national	régional
GHH	imipénème	1,2		>>
	Total carbapénèmes	1,7	=	>>
CH Elbeuf	imipénème	2,4		
	Total carbapénèmes	2,7	>	>>
CH Dieppe	imipénème	2,05		
	Total carbapénèmes	2,1	=	>>
CHI Eure-Seine	imipénème	1,9		>>
	Total carbapénèmes	2,9	>	>>

❖ CRLCC Becquerel

Compte tenu de son activité spécifique de cancérologie, le CRLCC Henri-Becquerel a été comparé aux autres CLCC de France (12 CLCC inclus dans les données). La comparaison nationale concerne l'année 2012.

Les tableaux qui suivent indiquent les résultats de consommation par famille et molécule ainsi que sa situation par rapport à la médiane des CLCC au niveau national, symbolisée par > pour une consommation supérieure à la médiane des CLCC et par < pour une consommation inférieure à la médiane.

Le CRLCC Henri-Becquerel a enregistré une consommation de glycopeptides nettement supérieure (plus du double) à la médiane des CLCC (22 DDJ/1000JH). (Tableau 1 de l'annexe 11)

Tableau 25 : Comparaison des consommations de glycopeptides

	DDJ/1000JH	Situation
vancomycine	83,7	
teicoplanine	16	
Total glycopeptides	99,7	>>

Sa consommation de C3G a été légèrement inférieure à la médiane des CLCC (45 DDJ/1000JH).

Parmi les C3G injectables sans activité sur le *P. aeruginosa*, sa consommation de ceftriaxone a été très inférieure à la médiane (34 DDJ/1000JH). En revanche il a eu une consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa* très importante par rapport à la médiane des CLCC (5 DDJ/1000JH).

Tableau 26 : Comparaison des consommations de C3G

	DDJ/1000JH	Situation
C3G Orales	3,15	>
Céfotaxime	4,6	>
Ceftriaxone	13,8	<<
C3G injectables actives sur <i>P. aeruginosa</i>	24,1	>>
Total C3G	44,1	<

Le CRLCC Henri-Becquerel a eu une consommation de fluoroquinolones inférieure à la médiane (76 DDJ/1000JH).

Sa consommation de lévofloxacine a été supérieure à la médiane (7 DDJ/1000JH). La ciprofloxacine a représenté 70% de la consommation de fluoroquinolones. (Tableau 27)

Tableau 27 : Comparaison des consommations de fluoroquinolones

	DDJ/1000JH	Situation
ciprofloxacine	51,1	<
lévofloxacine	21,8	>>
ofloxacine	0	<<
Total fluoroquinolones	73	<

La consommation des carbapénèmes était au-dessus de la médiane des CLCC (à 9 DDJ/1000JH). (Tableau 28)

Il a été le seul établissement de l'étude à consommer du doripénème (3,11 DDJ/1000JH en 2012).

Tableau 28: Comparaison des consommations de carbapénèmes

	DDJ/1000JH	Situation
imipénème	27,9	
Total carbapénèmes	31,05	>>

Sur les quatre familles, le CRLCC Henri-Becquerel a consommé davantage de carbapénèmes et de glycopeptides que la médiane nationale des CLCC.

2.4.3 Politique d'utilisation des antibiotiques

Chaque année, les établissements doivent répondre à l'indicateur composite national de bon usage des antibiotiques (ICATB), établi par la HAS.

Nous avons analysé leurs données 2010 et 2012.

Items de l'ICATB Version 1

ATBO1 L'établissement a une instance propre ou partagée avec d'autres structures, chargée d'impulser et de coordonner les actions en matière de bon usage des antibiotiques (Commission des antibiotiques de la circulaire) ;

=>Nombre de réunion :

ATBM2 Il existe au sein de l'établissement un référent en antibiothérapie désigné par le représentant légal de l'établissement ;

=> si oui quelle est sa discipline ?

ATBM5a Il existe une connexion informatique entre services prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie ;

ATBM5b L'information de la prescription du médicament est informatisée ;

ATBM6 Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires, est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques ;

ATBA3b Il existe un protocole, validé par l'instance ci-dessus, sur l'antibiothérapie de première intention dans les principales infections ;

=> il est en vigueur dans le service des urgences.

ATBA4 Il existe une liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement ;

ATBA4' Dans cette liste, l'instance ci-dessus a défini une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée selon des critères validés par l'instance ;

ATBA4'' Les antibiotiques à dispensation contrôlée sont dispensés et délivrés pour une durée limitée, permettant une justification du traitement après 48-72h ;

ATBA7 Une action d'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques a été réalisée au cours de l'année du bilan ;

ATBA8 Il existe une surveillance de la consommation d'antibiotiques en DDJ pour 1000JH ;

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29 : Résultats ICATB 2010 et 2012 détaillés par item

	CHI Eure-Seine		La Musse		CHU Rouen		Les Herbiers		Dieppe		Le Havre		Elbeuf		Becquerel	
	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012
ATBO1	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBO1'	1	3	0	4	5	3	3	1	3		3		2		4	3
ATBM2	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBM2'	2		7		1		1	8	1		3		2		8	
ATBM5a	Oui		Non		Non	Oui	Non	Oui	Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBM5b	Non	Oui*	Non	Oui*	Oui*		Oui**		Non		Oui,*		Oui*		Oui*	Oui**
ATBM6	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBA3b	Oui		Oui		Oui		Non		Non		Oui		Oui		Oui	
ATBA3b'	Oui				Oui						Oui		Oui			
ATBA4	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBA4'	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBA4''	Oui		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui		Oui		Oui		Non	Oui
ATBA7	Non	Oui	Non	Oui	Oui		Non		Oui		Oui		Oui		Oui	
ATBA8	Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui		Oui	

* partiellement - **totalement

Certaines mesures reflétant la mise en place de la circulaire du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques, et intégrées dans le calcul du score ICATB, étaient en place en 2012 dans la totalité des établissements :

- l'instance de bon usage des antibiotiques. Cinq établissements avaient tenu au moins trois réunions dans l'année (min : 1, max : 4) ;
- la liste des antibiotiques disponibles ;
- la surveillance de la consommation des antibiotiques ;
- la désignation d'un médecin référent : les 8 établissements ont déclaré avoir un référent en antibiothérapie.

Les spécialités des référents étaient différentes d'un établissement à l'autre : en 2012 il s'agissait d'un infectiologue pour le CHU de Rouen et le CH de Dieppe, d'un interniste pour le CH d'Elbeuf et le CHI Eure-Seine, d'un généraliste pour le SSR de la Musse, d'un anesthésiste-réanimateur pour le GHH. Le centre Henri Becquerel et le SSR les Herbiers

avaient un référent exerçant une autre spécialité médicale : respectivement un hématologue et un biologiste. (Tableau 29)

Parmi les mesures recommandées pour l'amélioration de l'utilisation des antibiotiques, il y a également l'informatisation de la prescription du médicament. Elle s'est améliorée depuis 2010. En 2012 elle était effective, mais partiellement, pour la majorité des établissements : un seul établissement avait une prescription informatisée complète, six ne l'avaient que partiellement et un établissement ne disposait pas de la prescription informatisée. (Tableau 29)

Tous les établissements de l'étude disposaient d'une liste des antibiotiques disponibles dans l'hôpital. Dans cette liste, l'instance a défini une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée selon des critères validés par l'instance. En 2012, pour les huit établissements, ces antibiotiques étaient dispensés et délivrés pour une durée limitée avec une traçabilité de la réévaluation de l'antibiothérapie après 48-72heures. (Tableau 29)

Pour la majorité des établissements de l'étude, il existait un protocole sur l'antibiothérapie de première intention dans les principales infections. Seul deux établissements ont déclaré ne pas en avoir. Pour ceux qui l'ont précisé (4 établissements), ce protocole était en vigueur dans le service des urgences. (Tableau 29)

Tableau 30 : Evolution des classes de performance et scores des établissements de 2010 à 2012

	Classe-Score		
	2010	2011	2012
CHI Eure-Seine	C	C - 63	A - 95
La Musse	C	B - 58	A - 90
CHU Rouen	B	A - 95	A - 95
Les herbiers	A	A - 78	B - 62,5
Dieppe	B	B - 80	B - 82,5
Le Havre	A	C - 65	A - 95
Elbeuf	A	A - 95	A - 85
Becquerel	A	A - 86	A - 100

La proportion d'établissement classée A ou B a progressé depuis 2010 : en 2012 la majorité des établissements étaient classés A (la meilleure classe), deux établissements étaient classés B.

Tous, sauf un, ont vu leur score et/ou leur classe augmenter ou se stabiliser.

Un établissement a obtenu le score maximal en 2012 : il s'agissait du CRLCC Henri-Becquerel. Depuis 2010 sa classe de performance est restée inchangée, tout comme le CH d'Elbeuf.

Le CHI Eure-Seine et le SSR de La Musse sont passés de la classe C en 2010 à la classe A en 2012.

Le CHU de Rouen est passé de la classe B à A entre 2010 et 2011. En 2012 sa classe et son score sont restés inchangés.

(Tableau 30).

Ainsi en matière de politique de bon usage des antibiotiques, les mesures valorisées dans l'indicateur ICATB version 1 étaient en place dans la grande majorité des établissements de l'étude.

Tous appartenait aux classes de score A ou B de l'indicateur ICATB version 1 en 2012. Ils se positionnaient dans la moyenne régionale et nationale : en 2012, 90% des établissements étaient classés A ou B en Haute-Normandie, 92% en France²⁷.

Les axes de travail prioritaires sont le développement des moyens informatiques et la formation, outils qui n'étaient pas encore complètement en place dans tous les établissements.

En ce qui concerne les référents en antibiotiques, ils sont présents dans les 8 établissements, cependant leur rôle de référent n'est pas forcément le même (conseils sur des cas particuliers, animation de la politique de bon usage dans l'établissement, rédaction des protocoles d'antibiothérapie, formation des nouveaux médecins, temps dédié ...)

La désignation d'un référent en antibiothérapie est reconnue comme étant le moyen le plus efficace pour améliorer l'usage des antibiotiques à l'hôpital³⁷.

La version 2 de l'ICATB ajoute un élément déterminant: la notion de temps dédié de référent, c'est-à-dire le temps de travail nécessaire à son activité de référent avec un objectif cible de 3 vacations pour 400 lits de MCO et 1 vacation pour 400 lits de SSR/SLD/psychiatrie³⁹.

Enfin la place du référent vient d'être renforcée par le décret du 20/9/2013 et sur la politique du médicament Ce décret comporte un chapitre sur le bon usage des antibiotiques qui indique que les établissements de santé doivent se doter d'un référent en antibiothérapie qui « assiste la CME dans la proposition des actions de bon usage des antibiotiques et l'élaboration des indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces mesures et organise le conseil thérapeutique et diagnostique dans l'établissement »⁴⁰.

Jusque-là, l'action du référent reposait sur la circulaire de 2002. Or, une circulaire est non opposable, à l'inverse d'un décret. Les établissements de santé vont donc devoir désigner un référent (dont le niveau de diplôme et de compétence devrait être défini par une nouvelle circulaire).³⁹

2.4.4. Données de résistance bactérienne

Les données ont été saisies dans le fichier de résistance bactérienne (Annexe 3) par les services de microbiologie de chaque établissement.

Elles ont été exprimées en pourcentage de résistance et en Densité d'Incidence (DI).

Cinq espèces bactériennes ont été incluses dans l'étude. Il s'agit de celles faisant l'objet d'une surveillance⁴¹ : *S. aureus*, Entérobactéries (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* et *faecium*) et *P. aeruginosa*.

Il faut rappeler que les entérobactéries résistantes aux C3G recueillies dans l'étude comprennent les souches produisant une BLSE ainsi que des souches dont la résistance est liée à d'autres mécanismes comme l'hyperproduction de céphalosporinase.

2.4.4.1 Evolution sur trois ans

En 2011 les Herbiers n'ont pas été en mesure de nous fournir leurs données. Aussi le nombre d'établissement était de 7 en 2011 au lieu de 8 pour l'année 2010 et 2012.

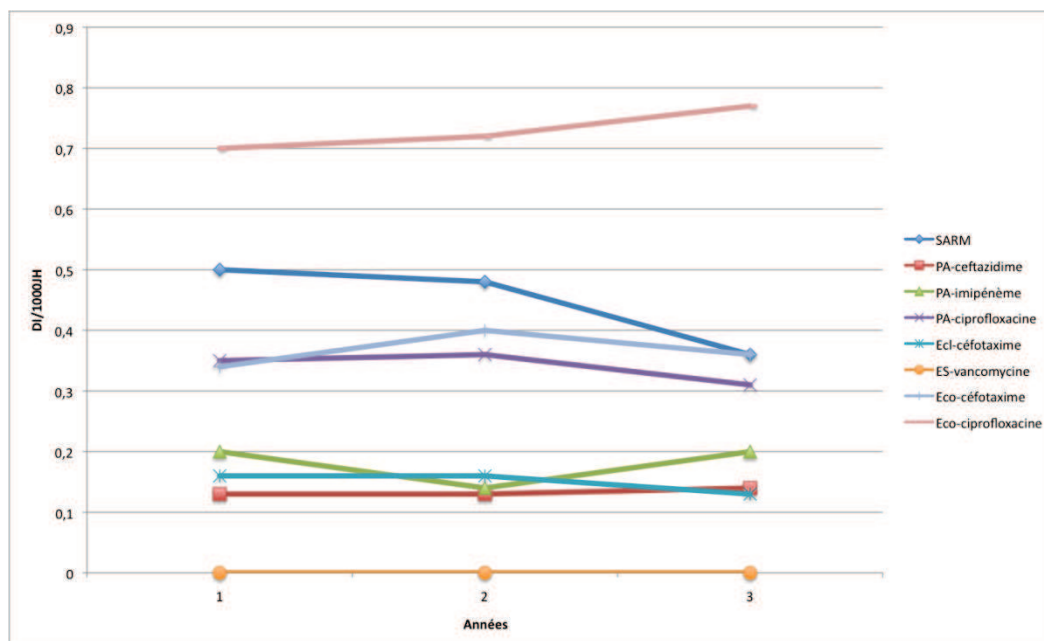


Figure 44 : Evolution des DI des cinq espèces bactériennes des 8 établissements (moyennes)

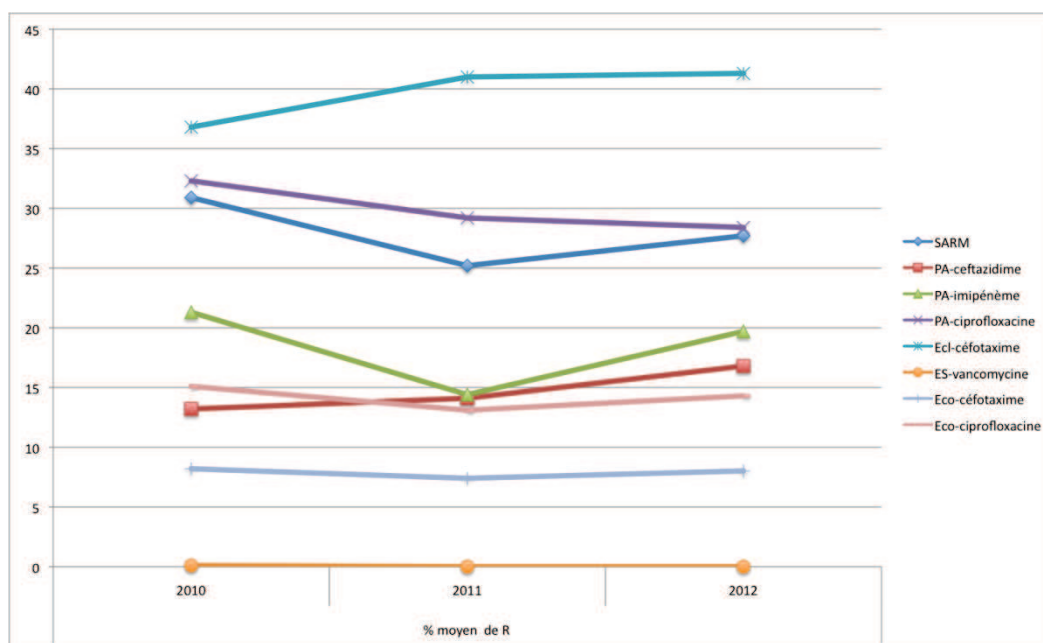


Figure 45 : Evolution des pourcentages moyens de résistance des cinq espèces bactériennes (8 établissements inclus)

SARM : *S. aureus*

PA : *P. aeruginosa*

ECl : *Enterobacter cloacae*

Eco : *E. coli*

ES : Entérocoques sp (*faecium* et *faecalis*)

Le pourcentage moyen de SARM a diminué entre 2010 et 2012 (30,9% en 2010 et 27,7% en 2012). La densité d'incidence moyenne des SARM a aussi diminué : - 28% entre 2010 et 2012. (Annexe 14, tableau 1 et 2)

Le pourcentage moyen de résistance d'*Enterobacter cloacae* au céfotaxime a augmenté entre 2010 et 2012 : 36,8% en 2010 à 41,3% en 2012, tandis que la DI a diminué de 19%.

Le pourcentage moyen de résistance d'*E. coli* au céfotaxime a diminué depuis 2010 alors que la DI a augmenté de 6%. (Annexe 14, tableau 1 et 2)

Le pourcentage moyen de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones a diminué entre 2010 et 2012 : -5,3% mais une hausse a été observée en 2012 par rapport à 2011 : +9%. Le nombre de nouvelles infections à *E. coli* résistant aux fluoroquinolone est resté stable de 2010 à 2011 (aux alentours de 0,7/1000JH). (Annexe 14, tableau 1 et 2)

Le nombre de nouvelles infections à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime est resté stable de 2010 à 2011 (0,13/1000JH) puis a augmenté en 2012 (+7,7%), tandis que le pourcentage de résistance a augmenté (13,2% en 2010 et 16,8% en 2012).

Le pourcentage moyen de résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème a diminué entre 2010 et 2012 : 21,25% de résistance en 2010 ; 19,7% en 2012. (Annexe 14, tableau 1 et 2)

Il en est de même concernant la résistance de *P. aeruginosa* à la ciprofloxacine : 32,3% de résistance en 2010, 28,4% en 2012. Les DI ont également diminué.

Aucun cas d'ERV n'était à déclarer en 2011. Seulement un établissement (le SSR de la Musse) a eu 41,6% de résistance et 0.04 souches d'ERV/1000JH. (Annexe 14, tableau 6).

2.4.4.2 Comparaison inter établissement

L'année de référence choisie pour la comparaison des données de résistance des établissements de l'étude a été l'année 2012.

- **Rouen**

Comme pour les consommations d'antibiotique, sa comparaison avec les autres établissements de l'étude n'était pas possible du fait de son activité particulière.

Les données de résistance du CHU de Rouen ont ainsi été comparées à la médiane nationale des CHU (dans une cohorte de 23 CHU).

Le CHU de Rouen a eu des densités d'incidence bien inférieures à la médiane nationale des CHU et ceux pour les 8 espèces bactériennes.

Globalement le CHU de Rouen a enregistré des pourcentages de résistances supérieures à la médiane des CHU. C'était le cas pour *S. aureus*, *E. coli* résistant au céfotaxime, *Enterobacter cloacae* et *P. aeruginosa*. En revanche, le pourcentage de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones a été un peu inférieur à la médiane nationale.

Tableau 31: Données de résistance du CHU de Rouen et médiane nationale des CHU pour chacune des espèces bactériennes

		DI		% de R	
		CHU Rouen	Médiane nationale	CHU Rouen	Médiane nationale
<i>S. aureus</i>	oxaciline	0,032	0,41	21	18,4
<i>Enterococcus sp</i>	vancomycine	0	-	0	-
<i>E. coli</i>	cefotaxime	0,015	0,53	10	8,9
	ciprofloxacine	0,021	0,9	14	15,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	0,09	0,27	57	44,6
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	0,05	0,14	31	10,3
	imipénème	0,05	0,24	33	20,6
	ciprofloxacine	0,04	0,35	28	23,2

- **La Musse-Les Herbiers**

Les deux SSR avaient globalement des pourcentages de résistance et des densités d'incidence très proches. La seule différence notable a concerné le SARM dont le pourcentage de résistance et la densité d'incidence étaient beaucoup plus importantes pour le SSR de la Musse que le SSR des Herbiers.

En comparant à la médiane nationale des SSR (dans une cohorte de 158 SSR), on a constaté que les données de résistance des deux SSR étaient supérieures à la médiane (DI et pourcentage de résistance) pour la majorité des espèces.

Le pourcentage de résistance d'*Enterobacter cloacae* au céfotaxime et la densité d'incidence étaient inférieures à la médiane pour le SSR des Herbiers ainsi que l'incidence du SARM.

(Tableau 32)

Tableau 32 : Données de résistance des deux SSR de l'étude et médiane nationale des SSR pour chacune des espèces bactériennes

		DI			% de R		
		SSR la Musse	SSR les Herbiers	Médiane nationale	SSR la Musse	SSR les Herbiers	Médiane nationale
<i>S. aureus</i>	oxaciline	0,6	0,2	0,25	43,8	66,7	34,1
<i>Enterococcus sp</i>	vancomycine	0,04	0	-	41,6	0	-
<i>E. coli</i>	cefotaxime	0,3	0,4	0,18	13,4	13,5	8,5
	ciprofloxacine	0,6	0,6	0,36	23,3	20,7	18,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	0,1	0	0,14	45,7	50	47,9
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	0,1	0,2	0,06	13,5	20	10
	imipénème	0,2	0,3	0,08	25,2	30	12,5
	ciprofloxacine	0,3	0,3	0,15	31,5	30	25,8

- **CH d’Elbeuf, du Havre, de Dieppe et le CHI Eure-Seine**

Globalement, le CH d’Elbeuf et le CH du Havre avaient des DI inférieures à la médiane nationale pour *le SARM*, *E. coli* résistant au céfotaxime, pour *Enterobacter cloacae* et *P. aeruginosa* résistant à l’imipénème et à la ciprofloxacine.

Quant aux deux autres CH, le CHI Eure-Seine avait des DI supérieures à la médiane nationale pour les 8 couples bactéries-antibiotiques.

Le CH de Dieppe avait lui aussi des DI supérieures à la médiane nationale des CH à l’exception de deux couples : *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime dont la DI était identique à la médiane (0,1) et la DI d’*E. coli* résistant à la ciprofloxacine (inférieure à la médiane nationale).

(Tableau 33)

Tableau 33 : DI des 4 CH de l’étude et médiane nationale des CH pour chacune des espèces bactériennes

		DI				
		CH Dieppe	CH Elbeuf	GHH	CHI Eure-Seine	Médiane nationale
<i>S. aureus</i>	oxaciline	0,5	0,32	0,27	0,74	0,42
<i>Enterococcus sp</i>	vancomycine	0	0	0	0	
<i>E. coli</i>	céfotaxime	0,5	0,14	0,25	0,8	0,39
	ciprofloxacine	0,7	1,02	0,91	1,48	0,84
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	0,3	0,07	0,06	0,2	0,15
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	0,1	0,12	0,045	0,22	0,10
	imipénème	0,2	0,07	0,02	0,2	0,12
	ciprofloxacine	0,3	0,1	0,07	0,56	0,22

On observe cette même situation pour les pourcentages de résistance, à l’exception du CHI Eure-Seine dont la fréquence de résistance des 8 espèces bactériennes était inférieure à la médiane nationale (tandis que le nombre de nouvelles infections à bactéries résistantes étaient plus faibles que la médiane nationale). (Tableau 34)

Tableau 34 : Pourcentages de résistance des 4 CH de l'étude et médiane nationale des CH pour chacune des espèces bactériennes

		% de résistance				
		CH Dieppe	CH Elbeuf	GHH	CHI Eure-Seine	Médiane nationale
<i>S. aureus</i>	oxaciline	27,7	17,6	20	17,3	25,8
<i>Enterococcus sp</i>	vancomycine	0	0	0	0	-
<i>E. coli</i>	cefotaxime	6,1	4,2	3,2	5,7	6,5
	ciprofloxacine	8,7	10,2	11,4	10,4	13,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	47,6	27,3	33	31,5	40,7
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	14,6	21,2	21,2	10,5	11,7
	imipénème	16,1	11	7,6	9,3	14
	ciprofloxacine	29,4	20,3	20,5	26,2	26,2

- **CRLCC Henri-Becquerel**

Le CRLCC Henri Becquerel n'a pu être comparé aux autres établissements en raison de son activité particulière de cancérologie.

Il a donc été comparé à la médiane des CLCC (dans une cohorte de 9 CLCC).

Tableau 35 : Comparaison des données de résistance de chaque espèce bactérienne du CRLCC Henri Becquerel à la médiane nationale

		DI		% de R	
		CRLCC	Médiane nationale	CRLCC	Médiane nationale
<i>S. aureus</i>	oxaciline	0,21	0,34	7,8	11,9
<i>Enterococcus sp</i>	vancomycine	0	-	0	-
<i>E. coli</i>	cefotaxime	0,45	0,28	8,1	7,5
	ciprofloxacine	0,87	0,82	15,6	13,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	0,26	0,17	38,5	29,5
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	0,28	0,1	11,5	11,1
	imipénème	0,5	0,18	25,6	19,1
	ciprofloxacine	0,85	0,21	41,03	20,7

A l'exception du SARM dont la DI et le pourcentage de résistance étaient inférieurs à la médiane des CLCC, s'agissant des autres espèces, le CRLCC Henri-Becquerel a eu des données de résistance (DI et % de résistance) supérieures à la médiane des CLCC.

2.4.5. Confrontation des données de consommations antibiotiques et de résistances bactériennes

La confrontation des données a été réalisée pour l'année 2012.

Les figures qui suivent représentent :

- en ordonnées, l'incidence des souches bactériennes résistantes (exprimée en souches isolées/1000 JH),
- et en abscisses, la consommation d'antibiotiques (exprimée en DDJ/1000 JH) pour quelques couples bactérie-antibiotique.

La médiane de consommation de l'antibiotique est représentée par une ligne verticale. La médiane de l'incidence des souches résistantes est représentée par une ligne horizontale.

Il s'agit des médianes nationales issues des données du rapport 2012 du réseau ATB-RAISIN²⁷.

Ces figures séparent les établissements en 4 groupes selon leur niveau de consommation et de résistance bactérienne. (Annexe 16)

Cette confrontation ne cherche pas à expliquer l'incidence d'une résistance bactérienne par une consommation élevée d'antibiotiques, mais à déterminer si la consommation élevée de certains antibiotiques peut s'expliquer par une écologie locale marquée par une incidence élevée de résistance aux antibiotiques de « première ligne » (résistance de *S. aureus* à la pénicilline pour les consommations de glycopeptides, résistance d'*E. coli* ou de *P. aeruginosa* aux C3G pour les consommations de carbapénèmes). Elle permet aussi à un établissement donné de se situer par rapport aux autres établissements de l'étude et de la France.

Il s'agit d'observation dite « écologique ». Le mode de lecture des diagrammes est expliqué en annexe 16.

Médiane des consommations en glycopeptides : 2DDJ/1000JH

Médiane des incidences de souches de SARM : 0,35/1000JH

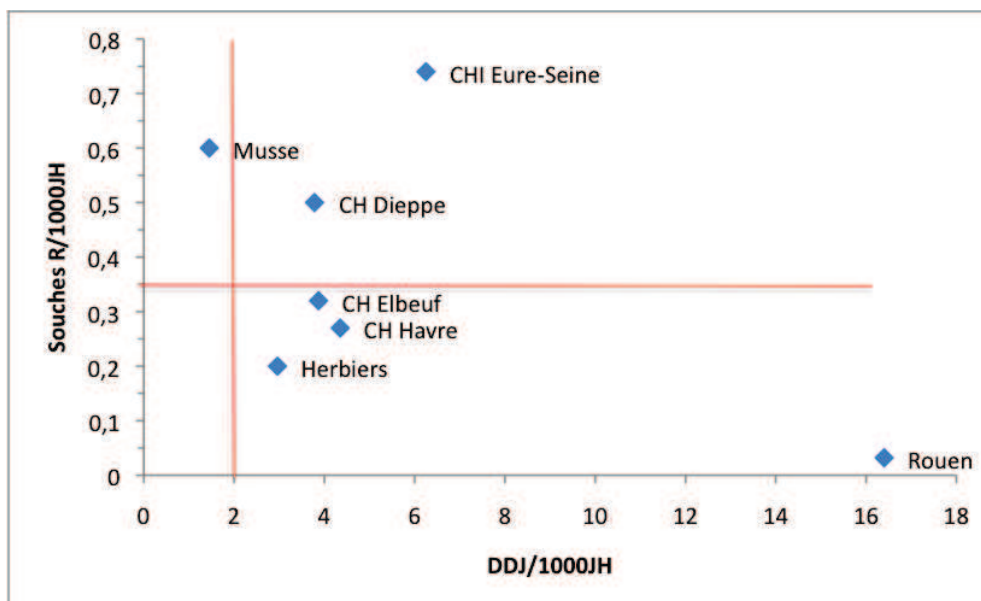


Figure 46 : Consommation de glycopeptides et incidence des SARM

Médiane des consommations en ceftriaxone : 10 DDJ/1000JH

Médiane des incidences de souches d'*E. coli* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone : 0,3/1000JH

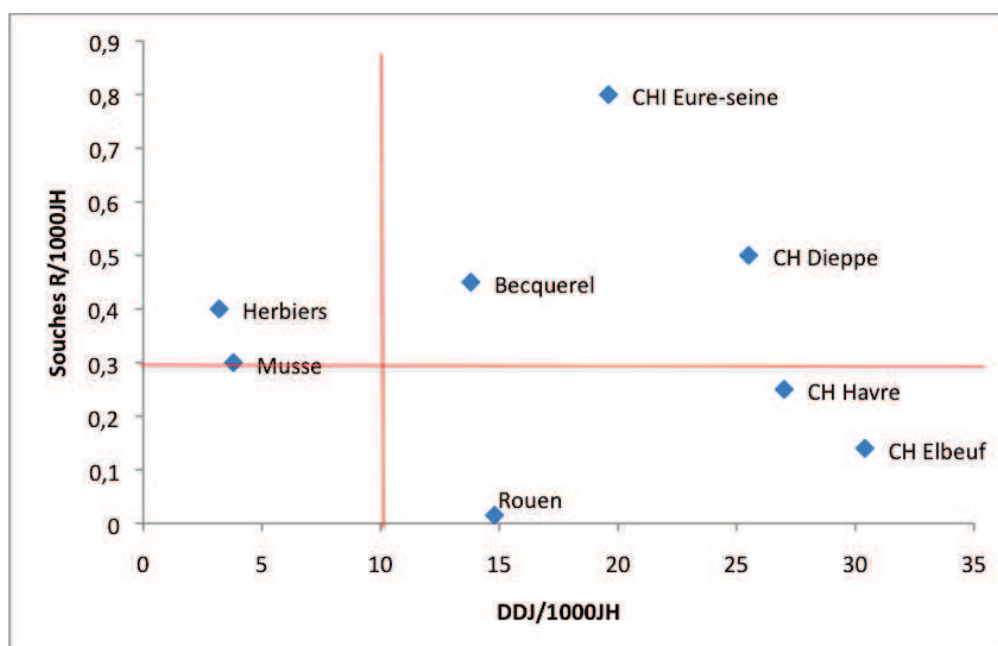


Figure 47 : Consommation de ceftriaxone et incidence des souches d'*E. coli* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone

Médiane des consommations en ceftriaxone : 10 DDJ/1000JH

Médiane des souches d'*enterobacter cloacae* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone : 0,18/1000JH

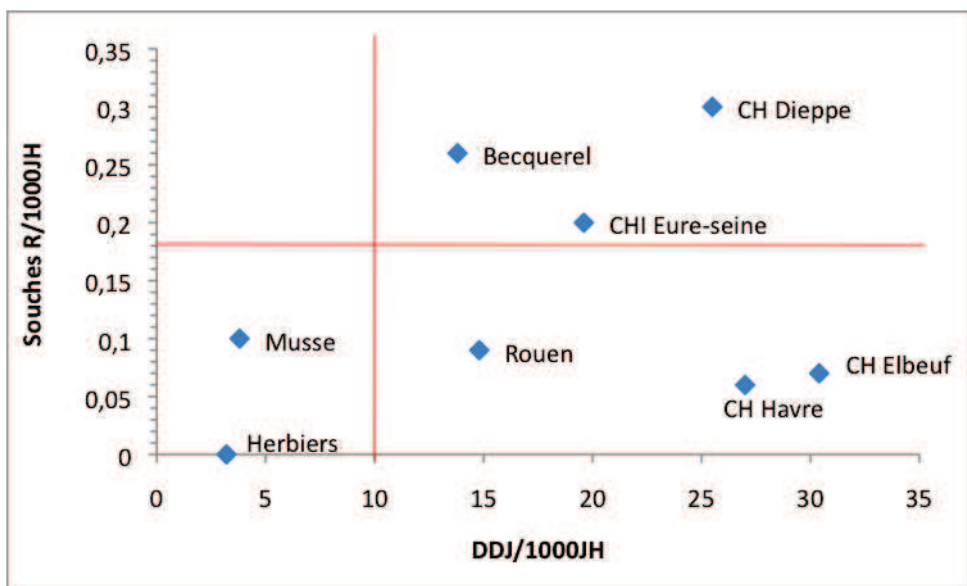


Figure 48 : Consommation de ceftriaxone et incidence des souches d'*E. cloacae* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone

Médiane des consommations en C3G actives sur *P. aeruginosa* ; 1 DDJ/1000JH

Médiane des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème : 0,1/1000JH

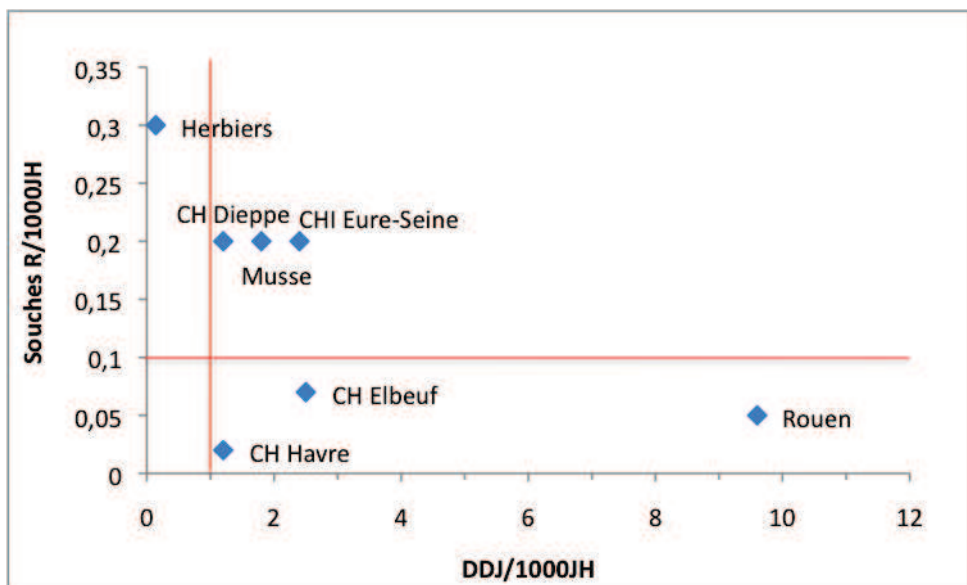


Figure 49 : Consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa* et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème

Médiane des consommations en ciprofloxacine : 8 DDJ/1000JH

Médiane des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ciprofloxacine : 0,21/1000JH

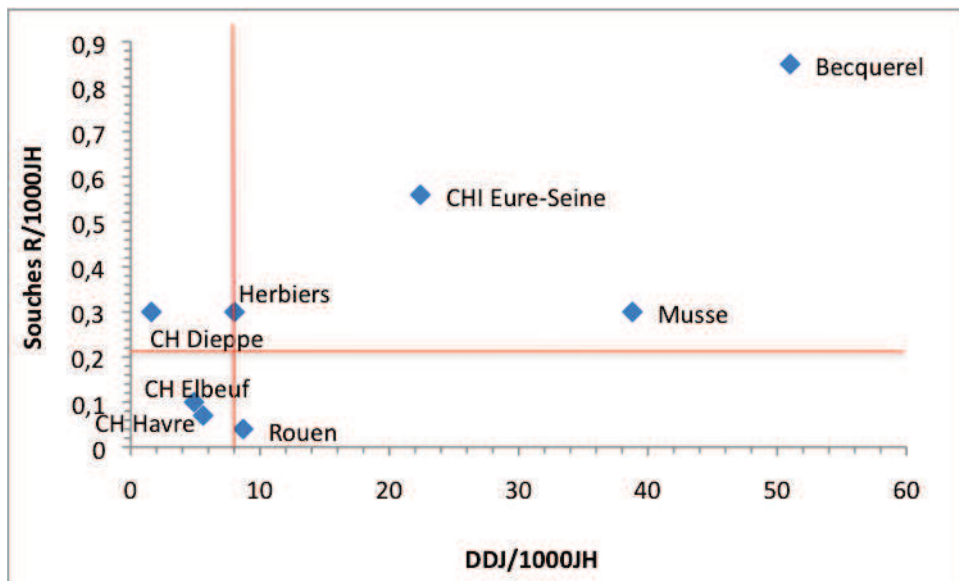


Figure 50 : Consommation de ciprofloxacine et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ciprofloxacine

Médiane des consommations en ertapénème : 1 DDJ/1000JH

Médiane des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème : 0,1/1000JH

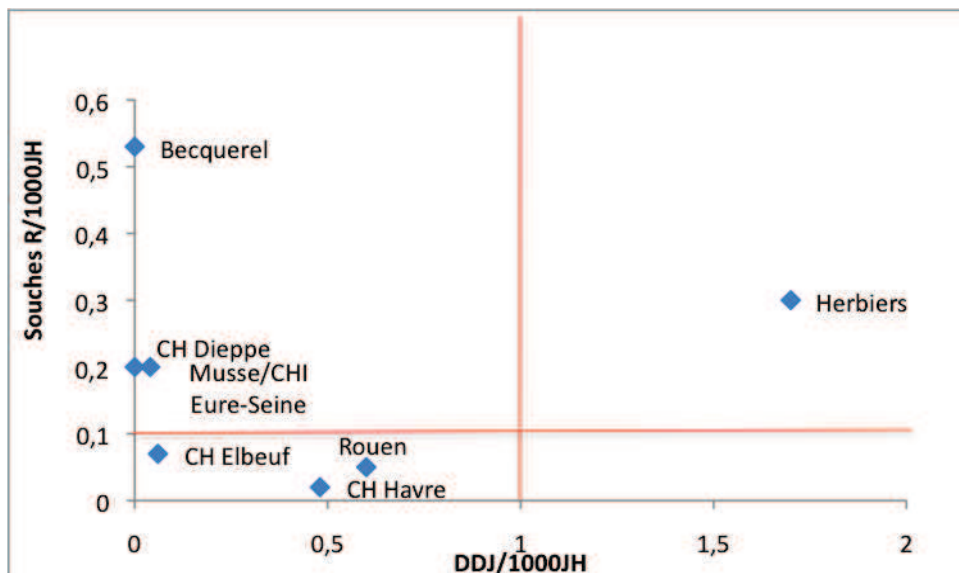


Figure 51 : Consommation d'ertapénème et incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème

2.5. Discussion

L'objectif principal de cette étude est de décrire la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes dans quatre types d'établissements (CH, CHU, CLCC et SSR) et de suivre l'évolution dans le temps de ces deux indicateurs.

Elle a aussi pour objectif d'inciter chaque établissement participant :

- à continuer à surveiller ces deux indicateurs (consommation et résistance) ;
- à mettre ses résultats en parallèle avec les résistances bactériennes ;
- à se situer par rapport à des établissements comparables et à analyser les différences.

Cette étude menée sur trois ans comporte des limites car:

- nous disposons d'un échantillon assez faible d'établissements, bien que représentatifs de la région, et nos données de consommation et de résistance mériteraient d'être validées sur un échantillon plus grand ;
- nous n'avons pu obtenir les données par secteur d'activité clinique pour ces 8 établissements; or certains services comme ceux d'hématologie, de réanimation ou encore de maladies infectieuses prennent en charge des pathologies lourdes susceptibles d'expliquer des consommations élevées ;
- à ce jour il n'y a pas de chiffres qui déterminent le niveau optimal de consommation de telle ou telle famille et molécule d'antibiotiques. Il en est de même pour les résistances bactériennes. La moyenne, régionale et nationale, est utilisée comme un objectif mais ne constitue pas une norme qui fixerait ce niveau optimal.

D'autre part, comme dans les comparaisons nationales réalisées par le réseau ATB-Raisin, nous n'avons pas les profils des patients traités, ni l'indication pour laquelle a été prescrite l'antibiotique.

La discussion qui suit tente donc de répondre à ces objectifs et d'identifier des pistes d'évaluation complémentaires afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques et lutter ainsi contre les résistances bactériennes.

Evolution des consommations d'antibiotiques

Globalement, sur le plan évolutif, les données de consommation issues de cette étude sont en cohérence avec les résultats nationaux, issus de la surveillance du réseau ATB-Raisin 2010-2011-2012²⁷, et avec ceux régionaux, issus du suivi de la consommation des antibiotiques du groupe de travail anti-infectieux de l'OMÉDIT³⁸.

Sur le plan quantitatif, en revanche, on note des différences.

D'après les données 2012 du réseau ATB-RAISIN, dans une cohorte de 565 établissements de santé, la consommation totale d'antibiotiques a augmenté de 0,8% de 2010 à 2012²⁷.

Les résultats de l'ANSM publiés dans son dernier rapport sur l'évolution des consommations antibiotiques en France de 2000 à 2012 montrent une réduction de 3% environ des consommations hospitalières entre 2010 et 2011, après une progression de 8,7% entre 2008 et 2010.

Les 8 établissements de l'étude ont eu une plus forte augmentation : + 3% de 2010 à 2012 mais plus faible par rapport à ce qui est observé au niveau de la région : +14% en trois ans (dans une cohorte de 38 établissements).

En détaillant par famille, on constate que la consommation de glycopeptides des 8 établissements a diminué depuis 2010 : -2% en 2012, diminution proche du niveau national (-3% entre 2011 et 2012, consommation identique en 2010 et 2012).

Au niveau national et régional³⁸ la diminution de consommation de cette famille ne s'est amorcée qu'à partir de 2011 après une progression depuis 2008.

La diminution a surtout concerné la teicoplanine : -31% entre 2010 et 2012 (même taux au niveau régional³⁸, -14% au niveau national).

La consommation de vancomycine quant à elle a progressé jusqu'en 2011 (+8%). Une stabilisation de la consommation en 2012 a été observée (-0,8%). Cette situation est également observée au niveau national (+14,6% entre 2008 et 2011, -1,8% en 2012) et régional : -33% de 2011 à 2012.

Depuis 2010, l'utilisation des fluoroquinolones s'est réduite : -8,8% au niveau national; diminution confirmée par les résultats de notre étude (-8%). Cette diminution a été moindre pour la région³⁸ (-3%).

Dans les établissements de l'étude, la baisse de consommation a surtout concerné la ciprofloxacine (-22,5%) et l'ofloxacine (-2%) tandis que l'utilisation de la lévofloxacine a progressé (+23%) . (Tableau 12)

Cette situation a été identique au niveau national²⁷ : depuis 2008 il y a eu une progression de 15,2% de la lévofloxacine, une diminution de 3,2% de la ciprofloxacine et de 11,6% de l'ofloxacine.

En revanche, en région, l'utilisation de la lévofloxacine a diminué: -5% entre 2010 et 2012³⁸.

La diminution de la consommation de fluoroquinolones est en lien sans doute avec les messages diffusés sur la réduction de l'utilisation de cette famille.

Au niveau national, la consommation de carbapénèmes, après avoir progressé de 40% entre 2008 et 2011 a semblé se stabiliser entre 2011 et 2012 (-2%).²⁷

Ces bons résultats ont sans doute été le fruit des instructions et recommandations en lien avec l'émergence des EPC.

En revanche, les établissements de notre étude se distinguent par une forte diminution de la consommation de carbapénèmes entre 2010 et 2011 (-18%) suivie d'une reprise à la hausse en 2012 (+14%) mais l'utilisation de cette famille est restée cependant inférieure à celle de 2010, soit une baisse de 6,7% entre 2010 et 2012.

Au niveau régional, l'évolution des carbapénèmes a été différente en fonction des établissements ; la moyenne a augmenté (de 1,2 en 2010 à 2,8 en 2012) mais la médiane a diminué³⁸.

La sensibilisation des professionnels de santé de la région à la nécessité d'épargner ces antibiotiques de dernier recours doit continuer.

Quant à la consommation de C3G, elle a nettement augmenté depuis 2010 à la fois au niveau national (+12%) et régional : la moyenne du nombre de DDJ/1000JH a été de 23,8 en 2010 et de 54,4 en 2012. L'augmentation de l'utilisation des C3G a été moindre dans les établissements de l'étude : +2%.

Cette augmentation a surtout été due à la ceftriaxone qui était la C3G la plus consommée : +15;6% au niveau national (+7% entre 2011 et 2012), +32% dans la région entre 2011 et 2012. Les consommations des 8 établissements a plus faiblement augmenté: +5% de 2010 à 2012.

Le réseau ATB-RAISIN a détaillé par région les consommations de C3G, ceftriaxone et carbapénèmes pour les CH en 2010, 2011 et 2012 (Tableaux 3 de l'annexe 10 et 11).

Les résultats des quatre CH de notre étude confirment la progression des consommations de C3G (notamment de la ceftriaxone) et de carbapénèmes en 2012 par rapport à 2010.

La progression de la consommation de ceftriaxone à un rythme soutenu est d'autant plus préoccupante que l'utilisation de cette C3G semble davantage associée à la résistance d'*E. coli* et d'*Enterobacter* aux C3G, d'après plusieurs travaux⁴² dont certains ayant plus de 20 ans.

Des arguments épidémiologiques et microbiologiques étayent cette corrélation.

Des données agrégées, issues du réseau ATB-RAISIN entre 2007 et 2009, montraient que seule la consommation de ceftriaxone, et non celle de céfotaxime, était corrélée à l'incidence de la résistance aux C3G chez *E. coli*.

Les différences d'impact écologique observées dans ces études pourraient être expliquées par les propriétés pharmacocinétiques de la ceftriaxone : une forte élimination biliaire sous forme active (45% contre 2% pour le céfotaxime) et une longue demi-vie. L'élimination biliaire de la ceftriaxone se traduit par un impact notable sur la flore intestinale. Les données de plusieurs études (Annexe 13) et notamment de trois essais randomisés, suggèrent que la pression de sélection exercée sur la flore digestive par la ceftriaxone est plus marquée et plus prolongée que celle observée avec le céfotaxime⁴².

Résistances bactériennes

Les données de l'étude sont globalement cohérentes avec celles issues des réseaux de surveillance spécifique, BMR-RAISIN⁴³ et EARS-Net pour la France en 2012²³.

D'après les données de ces deux réseaux le pourcentage et l'incidence des SARM est en diminution depuis 2008.

En France le pourcentage de SARM en 2012 était compris entre 10 et 24% avec un pourcentage moyen de SARM (ajusté sur la population) qui restait élevé, à 19%, d'après le réseau EARS-Net²³ et à 20,7% pour le réseau ATB-RAISIN²⁷.

Cinq établissements de l'étude avaient un pourcentage de SARM supérieur à la moyenne nationale et trois établissements dépassaient les 25% de SARM (les deux SSR et un CH).

En 2012, la densité d'incidence des SARM dans les 8 établissements de l'étude (0,36 SARM/1000JH) était plus proche de celle issue du réseau BMR-RAISIN 2012⁴³ (0,35 SARM/1000JH) que de celle du réseau ATB-RAISIN 2012²⁷ (plus élevée : 0,41 SARM/1000JH).

En 2012, la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones variait de 10 à 25% (pourcentage moyen à 18%) en France²³. Les établissements de l'étude se situaient dans cette fourchette (14,3% de SARM). L'incidence des souches d'*E. coli* résistantes aux fluoroquinolones (0,77/1000JH) était un peu plus importante que la moyenne nationale (0,72/1000JH).

D'après les données 2012 du réseau ATB-RAISIN²⁷ et BMR-RAISIN⁴³ en France, le pourcentage de résistance de *E. coli* aux C3G isolées des bactériémies a augmenté depuis 2010 (+1,3% en 2012) ainsi que l'incidence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G (+20% entre 2010 et 2012, +75% par rapport à 2008). L'incidence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G atteignait 0,45/1000JH.

Les établissements de l'étude ont eu aussi une augmentation de l'incidence mais une diminution du pourcentage de résistance d'*E. coli* aux C3G. En 2012, la densité d'incidence d'*E. coli* résistant aux C3G des 8 établissements de l'étude (0,36/1000JH) était inférieure à celle nationale (0,45/1000JH).

Il faut ajouter que la densité d'incidence globale des EBLSE est en augmentation en France. Elle dépassait celle des SARM et atteignait 0,46 EBLSE/1000JH en 2011²³.

Les *E. coli* producteurs de BLSE ont particulièrement contribué à cette augmentation avec une DI en 2012 de 0,31 *E. coli* BLSE/1000JH, en progression de 94% par rapport aux données 2008²³.

Rappelons que les souches résistantes aux C3G recueillies dans l'étude (comme c'est le cas aussi dans la surveillance ATB-Raisin) comprennent les souches produisant une BLSE ainsi que des souches dont la résistance est liée à d'autres mécanismes comme l'hyperproduction de céphalosporinase.

Au sein des établissements de l'étude, l'incidence des souches d'*E. cloacae* aux C3G était stable de 2010 à 2011 et a diminué de 19% en 2012. Le pourcentage de résistance au sein de l'espèce a progressé depuis 2010. (Annexe 14, tableau 1 et 2)

On constate des résultats différents entre les réseaux de surveillance. Alors que le pourcentage de résistance et la DI d'*E. cloacae* a diminué entre 2010 et 2012 selon le réseau ATB-Raisin²⁷ (respectivement -2,7% et -33%), selon le réseau BMR-RAISIN⁴³ l'incidence des souches d'*E. cloacae* était en augmentation (multiplié par 2 de 2002 à 2011).

La résistance de *P. aeruginosa* à la ceftazidime était comprise entre 10 et 25% avec un pourcentage moyen à 14% en France²³. Quatre établissements de l'étude (2 CH, le CHU de Rouen et 1 SSR) dépassaient la moyenne nationale.

Le CHU de Rouen avait le pourcentage de résistance le plus élevé : 31%.

La résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones et aux carbapénèmes au sein des 8 établissements a diminué de 2010 à 2012. La quasi totalité des établissements dépassaient le pourcentage moyen de résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones : six établissements dépassaient les 25% de résistance.

Quant à la résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes, la moitié des établissements ont eu des pourcentages supérieurs à la moyenne nationale et dépassaient les 25% de résistance.

En France il y a eu moins de 1% d'ERV (moyenne à 0,8)²³.

En 2010, il y a avait 1,2% de souches d'ERV dans le CH de Dieppe. En 2012, au sein du SSR la Musse, la résistance d'*Enterococcus faecium* était de 41,6%.

Aucun cas d'ERV n'a été déclaré dans les autres établissements au cours des trois années de l'étude.

Confrontation des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes

❖ CHU Charles Nicolle

Le CHU de Rouen avait pour la plupart des couples bactéries-antibiotiques étudiés de fortes consommations et des résistances faibles.

C'était le cas pour sa consommation de glycopeptides importante en regard du faible nombre de SARM. Cependant, les dernières recommandations ont préconisé une augmentation des posologies de vancomycine, ce qui augmente le nombre de DDJ consommées, ce qui peut nuancer ces observations.

Sa consommation en ceftriaxone était également importante malgré une faible résistance d'*E. coli* et d'*Enterobacter cloacae* aux C3G.

La résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones au sein du CHU était faible malgré une forte consommation de ciprofloxacine.

En le comparant aux autres CHU de France (dans une cohorte de 37 établissements), la situation est inversée. Ses consommations en antibiotiques étaient inférieures à la médiane des CHU à l'exception de l'utilisation des glycopeptides (16,4 DDJ/1000JH, médiane nationale de 12 DDJ/1000JH).

De même, en comparaison aux autres CHU, il avait un nombre de souches résistantes moindre que la médiane. Cette situation inverse montre bien l'importance de tenir compte de l'activité d'un établissement pour établir une comparaison pertinente.

Cette situation favorable en matière de consommation et de résistance a été sans doute le fruit de sa politique de bon usage des antibiotiques, attestée par de très bons résultats de l'ICATB V1 (classé A et score de 95 en 2012) et ses efforts de lutte contre la diffusion des BMR, comme l'attestent les très bons résultats de l'Indicateur Composite de Maîtrise de la diffusion des BMR (ICA-BMR): classé B en 2012 (une des meilleures classes).

❖ CRLCC Henri Becquerel

Le CRLCC Henri Becquerel n'a pas pu être représenté sur toutes les figures en raison de consommations ou d'incidences très importantes par rapport aux 7 autres établissements de l'étude (c'était le cas pour la consommation de glycopeptides confrontée à l'incidence des SARM et pour la confrontation de l'incidence de *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème et la consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa*).

Au sein du CRLCC Henri Becquerel, l'incidence du SARM était faible et sa consommation de glycopeptides était élevée dans les infections documentées, mais ces chiffres sont probablement liés à un fort usage en antibiothérapie probabiliste.

L'incidence des souches d'entérobactéries résistantes aux C3G (*E. coli* et *Enterobacter cloacae*) était forte au sein du CRLCC et par rapport à la médiane nationale des CLCC. Cette forte résistance pourrait s'expliquer davantage par une forte consommation, de C3G actives sur *P. aeruginosa* et de céfotaxime, que de ceftriaxone, dont la consommation était bien inférieure à la médiane nationale des CLCC.

De même, l'incidence de *P. aeruginosa* résistant aux C3G était importante, expliquant peut-être sa forte consommation de carbapénèmes (31 DDJ/1000JH alors que la médiane était de 9 DDJ/1000JH).

Cette forte incidence de *P. aeruginosa* résistant aux C3G pourrait être expliquée également par sa forte consommation de céfotaxime, plus du double de la médiane nationale des CLCC (4,6 DDJ/1000JH alors que la médiane était de 2 DDJ/1000JH). Le céfotaxime, C3G sans activité sur *P. aeruginosa*, est sélectionnante sur cette espèce bactérienne.

Au sein du CRLCC, la résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones était importante, sans doute due à sa forte consommation de ciprofloxacine.

Cette situation est confirmée par la comparaison avec la médiane nationale des CLCC : 29 DDJ/1000JH alors que le CRLCC avait une consommation de 51 DDJ/1000JH.

A l'exception du SARM, le niveau de résistance au sein du CRLCC Henri Becquerel est important en regard des autres CLCC de France. Pourtant, le niveau d'engagement du CRLCC en matière de lutte contre la diffusion des BMR est important comme l'attestent ses très bons résultats de l'ICA-BMR: classé A avec un score maximale de 100/100 en 2012.

❖ Les 4 CH (Elbeuf, Dieppe, le Havre et le CHI Eure-Seine)

En les comparant entre eux, on constate que ces 4 CH se scindent en « 2 couples » en matière de profil de consommation d'antibiotique et de résistance bactérienne: d'un côté le CH d'Elbeuf et du Havre et de l'autre celui de Dieppe et le CHI Eure-Seine.

Les résultats de 2012 ont montré une incidence élevée de SARM, d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* résistants aux C3G au sein des CH de Dieppe et du CHI Eure-Seine, incidence qui était corrélée dans la majorité des cas à une forte consommation d'antibiotiques.

Ainsi, dans le cas du SARM, l'incidence élevée peut s'expliquer par une forte consommation de glycopeptides (respectivement de 3,8 DDJ/1000JH pour le CH de Dieppe et 6,2 DDJ/1000JH pour le CHI Eure-Seine), que confirment les données des autres CH de France (médiane de 3 DDJ/1000JH).

Au sein de ces deux établissements, le fort taux d'incidence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G peut s'expliquer par une consommation importante de ceftriaxone.

A noter, en revanche, que l'incidence d'*Enterobacter cloacae* résistant aux C3G a été faible malgré la forte consommation de ceftriaxone.

Quant à l'incidence de *P. aeruginosa* résistant aux C3G, elle pourrait aussi s'expliquer par une forte consommation de C3G sans activité sur *P. aeruginosa* (ceftriaxone et cefotaxime), molécules sélectionnantes sur celui-ci.

Par contre, leur forte consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa* se justifie par une forte résistance de *P. aeruginosa* aux C3G.

Les deux autres CH (du Havre et d'Elbeuf) ont des niveaux de consommation et résistance comparables.

Au sein de ces deux établissements les consommations d'antibiotiques étaient importantes malgré de faible taux de résistance pour certain couple bactérie-antibiotique.

En effet, les deux CH avaient d'importantes consommations de glycopeptides alors que la densité d'incidence des SARM pendant cette même période était faible.

De même, la résistance d'*E. coli* et d'*Enterobacter cloacae* aux C3G était faible dans les deux établissements alors que la consommation de ceftriaxone était importante.

Les deux CH ont prescrit beaucoup de C3G actives sur *P. aeruginosa* alors que pourtant pendant cette même période la résistance de celui-ci aux C3G était faible. Leur consommation de C3G sans activité sur *P. aeruginosa* (cefotaxime et ceftriaxone) a aussi été importante pendant cette période.

En revanche, les deux CH avaient de faible consommation de carbapénèmes (et notamment d'ertapénème, molécule sélectionnante sur *P. aeruginosa*).

De même, la consommation de ciprofloxacine était faible tout comme le nombre de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux fluoroquinolones.

La comparaison de ces deux établissements aux valeurs médianes de consommation et de résistance des autres CH de France confirme cette situation d'une consommation élevée d'antibiotiques alors que le niveau de résistance était bas pour la majorité des couples bactérie-antibiotique (à l'exception des couples *P. aeruginosa*-ciprofloxacine et *P. aeruginosa*-ertapénème).

Ainsi, on a pu constater entre 4 établissements, pourtant de même type, des profils de consommations d'antibiotiques et des niveaux de résistance bactérienne très différents.

❖ Les SSR de la Musse et des Herbiers

Le SSR de la Musse a eu en 2012 une incidence de SARM élevée, nettement supérieure à celle du SSR des Herbiers alors qu'il avait une faible consommation de glycopeptides (en comparaison à celle du SSR des Herbiers).

Néanmoins sa consommation restait supérieure à la médiane nationale des SSR et à celle régionale.

Cette incidence élevée de SARM au sein du SSR de la Musse pourrait s'expliquer par une forte consommation de fluoroquinolones (68 DDJ/1000JH) par rapport à la médiane nationale des SSR (de 28 DDJ/1000JH) et en comparaison à celle du SSR les Herbiers (24 DDDJ/1000JH).

En effet environ 90% des SARM sont également résistants aux fluorquinolones (rapport BMR-RAISIN). Ainsi, l'évolution de la fréquence des SARM a pu être reliée à l'évolution des consommations de fluoroquinolones.

Le SSR des Herbiers avait contrairement au SSR de la Musse une forte consommation de glycopeptides, de 2,9 DDJ/1000JH (ainsi que par rapport à la médiane nationale) malgré une faible résistance (très proche de la médiane nationale).

Là encore, on constate entre deux établissements pourtant de même type, des profils de consommation et de résistance très différents.

La situation était satisfaisante pour les deux SSR concernant la résistance des entérobactéries (*E. coli* et *Enterobacter cloacae*) aux C3G. Tous les deux ont eu une faible consommation de ceftriaxone et une faible résistance.

La résistance de *P. aeruginosa* aux C3G était importante dans les deux SSR.

Pour le SSR de la Musse, elle peut s'expliquer par une forte consommation de C3G actives sur *P. aeruginosa* (ceftriaxone et ceftazidime). Pour celui des Herbiers, l'incidence élevée peut s'expliquer par son importante consommation de carbapénèmes (supérieure à la médiane nationale des SSR et régionale) et surtout d'ertapénème (la plus importante des 8 établissements de l'étude). Cette molécule étant sélectionnante sur *P. aeruginosa*.

La résistance de *P. aeruginosa* aux fluoroquinolones était élevée au sein des deux SSR. La pression de sélection exercée par la ciprofloxacine peut expliquer cette résistance élevée : les deux établissements avaient des consommations de ciprofloxacine supérieures à la médiane nationale des SSR (nettement plus marquée pour celui de la Musse).

Ainsi, la confrontation des données de consommation d'antibiotiques avec celles de la résistance bactérienne a montré une forte consommation de glycopeptides pour la plupart des établissements alors que la fréquence des SARM a diminué pendant cette même période. Cette situation pourrait être expliquée par le recours à des posologies plus élevées et par son utilisation pour le traitement d'infections à staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline ou à *Clostridium difficile*.

Les données de l'enquête nationale de prévalence 2012, font apparaître une progression de 29 % de la prévalence des traitements par rapport à 2006, ce qui va dans le sens d'une extension des utilisations⁴⁴.

La densité d'incidence des SARM est l'indicateur qui a été retenu par le Ministère chargé de la santé pour évaluer le Programme national 2009-2013 de prévention des infections nosocomiales (Propin), avec un objectif quantifié visant à diminuer de 25% cet indicateur de 2008 à 2012⁴³. De 2008 à 2010, cette diminution a été estimée à 14,5% sur l'ensemble des établissements de santé participant au réseau. En revanche, les EBLSE ne font pas partie des objectifs du Propin 2008-2012.

Depuis 2010, la consommation des fluoroquinolones est en diminution mais l'incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes aux fluoroquinolones est encore élevée pour 5 établissements de l'étude.

On observe une tendance à la hausse de la résistance et de l'incidence des souches de *P. aeruginosa* face aux carbapénèmes et aux C3G dans la majorité des établissements de l'étude.

Or, il s'agit de la bactérie posant le plus de problème : certaines souches sont résistantes à toutes les molécules disponibles, du fait de l'association possible de plusieurs mécanismes de résistance. A la différence du SAMR ou des BLSE, contre lesquels de nouvelles molécules sont parfois efficaces, aucune avancée thérapeutique n'est disponible dans un

avenir proche, obligeant à utiliser des associations atypiques (ceftazidime-fosfomycine par exemple) ou des antibiotiques anciens difficiles à utiliser car néphrotoxiques comme la colimycine. Ces souches sont en général isolées dans des infections nosocomiales, chez des patients ayant souvent déjà reçu des traitements actifs sur *Pseudomonas* (ciprofloxacine, imipénème).

La résistance à la vancomycine d'*E. faecium* ou *faecalis* reste rare en France comme dans les établissements de l'étude (moins de 1%).

Malgré des consommations de fluoroquinolones et notamment de ciprofloxacine qui ont diminué au cours des trois années, on constate que l'incidence des souches d'*E. coli* aux fluoroquinolones s'est stabilisée depuis 2010 mais reste élevée.

On observe la même tendance vis-à-vis de sa résistance aux C3G, stable depuis 2011 bien qu'elle reste élevée.

Cette situation s'explique très probablement par l'augmentation des C3G, et plus particulièrement de la ceftriaxone dont plusieurs travaux suggèrent qu'elle serait un facteur de risque majeur de la résistance aux C3G. (Annexe 13)

La progression de consommation des carbapénèmes sur la période est probablement liée à l'incidence croissante des infections à entérobactérie produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) : 0,27 souches d'*E. coli* produisant une BLSE en 2011, en progression de 69% par rapport aux données 2008, d'après le réseau de surveillance BMR-RAISIN⁴³.

Ces résultats montrent que les efforts en matière de politique de bon usage des anti-infectieux doivent se poursuivre, ainsi qu'en matière de lutte contre les résistances.

La lutte contre la diffusion des BMR est évaluée au travers de l'ICA-BMR.

Il évalue les moyens mis en place par les établissements pour surveiller et limiter la diffusion de ces bactéries à l'hôpital.

L'objectif fixé par le Ministère de la Santé est que tout établissement se trouve en classe A ou B en 2014.

Cet objectif est déjà atteint par 6 établissements de l'étude en 2012.

Pour les autres, les efforts sont à poursuivre afin d'atteindre cet objectif.

Il aurait été intéressant d'obtenir le score ICA-BMR détaillé afin de cibler les moyens qui n'ont pas été mis en place.

Les actions d'améliorations pourraient porter :

- **en matière de lutte contre la résistance** sur :

- l'organisation des soins et des pratiques en matière de lutte contre les BMR : les précautions standard (hygiène des mains, hygiène du patient, entretien des locaux et du matériel), les précautions complémentaires de type contact, le renforcement de la signalisation des patients colonisés ou infectés, la suppression des réservoirs (dépistage des patients porteurs, recherche d'une souche environnementale éventuellement...);
- les méthodes de détection et d'alerte à partir du laboratoire ;
- la réalisation d'évaluations de pratiques et de formations ;

- **en matière de bon usage des antibiotiques** sur :

- l'intégration des médecins antibioréférents au sein d'une d'équipe opérationnelle en antibiothérapie (regroupant le clinicien référent et d'autres professionnels comme un pharmacien, un médecin hygiéniste, etc.) pouvant se révéler particulièrement efficace ;
- la mise en place de centres régionaux de conseil en antibiothérapie comme MedQual en Pays de Loire ou Antibiolor en Lorraine. Adossés à des CHU, ils prodiguent des conseils par téléphone ou via leur site internet, organisent des formations et assurent entre autres une surveillance épidémiologique ;
- l'établissement de consensus dans la prise en charge des différentes infections de manière à obtenir une réduction globale de la quantité d'antibiotiques consommés ;
- l'envoi chaque année à l'ensemble des établissements d'un bilan détaillé de leurs prescriptions d'antibiotiques (par types de molécule et tranches d'âge) comparé aux moyennes départementale et nationale, leur permettant ainsi de se comparer aux professionnels de leur territoire.

Situation de la France par rapport aux autres pays européens

D'après les données fournies par l'ANSM au réseau européen de surveillance de la consommation des anti-infectieux (ESAC-Net), la France est l'un des pays où la consommation des antibiotiques à l'hôpital, rapportée à la population nationale, est parmi les plus élevées en 2010⁴⁶.

Onze pays (dont le Royaume-Uni et l'Allemagne) sur les 29 qui participent désormais au projet ESAC n'ont pu transmettre leurs résultats 2010 en ce qui concerne le secteur hospitalier.

Parmi les pays qui ont répondu en 2010, la France se situait au quatrième rang, avec une consommation de 2,2 DDJ/1000H/J, derrière la Lettonie (3,0), la Finlande (2,8) et la Lituanie (2,4)⁴⁶. Toutefois, plusieurs des pays qui apparaissaient comme les consommateurs les plus importants en 2009 n'ont pas fourni de statistiques en 2011. Dans un tel contexte, la place exacte de la France ne pourra donc être établie que lorsque le niveau de consommation des pays les plus peuplés d'Europe sera connu et pourra être exprimé en prenant en compte l'activité hospitalière².

En 2012 la consommation d'antibiotiques de la France dans le secteur hospitalier était de 2,3 DDJ/1000 Habitants/Jour (DDJ/1000H/J).² (Annexe 18)

Les résultats de l'EARS-Net France²³ font constater que la place de la France en Europe en matière de résistance aux antibiotiques diffère selon l'espèce bactérienne. La France fait en effet partie du petit nombre de pays où la proportion de SARM a nettement diminué ces dernières années, suite à la mise en place de programmes de contrôle, mais le chemin est encore long pour rejoindre les pays scandinaves et les Pays-Bas⁴⁵.

Les résultats montrent la très nette augmentation de la résistance des entérobactéries aux C3G en lien principalement avec la production de BLSE.

En 2012, 10% des souches d'*E. coli* et 22,6% des souches de *K. pneumoniae* étaient résistantes aux C3G. La comparaison de la situation de la France avec celles des autres pays participants au réseau EARS-Net montre une évolution de la résistance plus importante en France que dans d'autres pays: pour la résistance aux C3G chez *E. coli*, la France est ainsi passée de la 6^{ème} position en 2008 à la 15^{ème} position en 2012. En

revanche, la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries reste faible en France (0,0% pour *E. coli* et 0,5% pour *K. pneumoniae*).⁴⁵

Concernant les autres couples bactérie-antibiotique étudiés par le réseau EARS-Net, les résultats montrent une augmentation de la résistance aux carbapénèmes pour *P. aeruginosa*, stabilisée ces dernières années à un haut niveau (>15% des souches) ; pour *Acinetobacter* spp, la résistance aux carbapénèmes était de 3,3% en 2012.⁴⁵

A l'échelle nationale il convient donc de renforcer les actions en matière de lutte contre les résistances bactériennes et de bon usage des antibiotiques.

Ces actions devraient porter entre autre sur :

- la consolidation des réseaux de surveillance ;
- l'élargissement de notre arsenal thérapeutique : de nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour lutter contre les bactéries multirésistantes. Or nous constatons à l'heure actuelle un rétrécissement de l'éventail thérapeutique. (Annexe 17)

Dans son rapport de juin 2013, l'ANSM met en lumière le fait qu'au cours des dix dernières années, « le nombre de substances actives disponibles en France a diminué (- 29 entre 2000 et 2012) et que seulement 11 nouvelles substances actives ont été développées »³.

La concurrence des médicaments génériques, l'importance des coûts de développement d'une molécule, les restrictions de marché expliquent l'absence d'investissements industriels dans de nouveaux antibiotiques³.

Conclusion

Actuellement la France reste un des plus gros consommateurs européens d'antibiotiques avec une consommation moyenne supérieure de 30 % à la moyenne européenne, spécialement par rapport aux pays de l'Europe du Nord².

Si l'ensemble des plans nationaux adoptés par la France attestent d'une prise de conscience et ont permis des progrès, les résultats de l'étude confirment la nécessité de poursuivre et d'intensifier une politique active basée à la fois sur la détection précoce des BMR et sur l'amélioration du bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

La lutte contre la résistance des bactéries aux antibiotiques est bel et bien un enjeu majeur de santé publique tant pour la santé humaine que pour la santé animale. Elle relève de la responsabilité de tous : des autorités de santé, des industries pharmaceutiques, des professionnels de santé (médecins, microbiologistes, pharmaciens) et des patients.

Aujourd'hui le maître mot doit être « le juste usage des antibiotiques »⁴ : chaque prescription doit être réfléchie, en mettant en balance les effets bénéfiques à court terme pour le patient (qui reste bien sûr prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne) et les effets néfastes pour le patient mais aussi pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multi résistantes.

Nos données régionales de consommation d'antibiotiques et de résistances bactériennes suivent globalement les mêmes tendances que le niveau national.

Cependant, sur un échantillon représentatif des différents types d'établissements de la région, cette étude a confirmé que les profils de consommations antibiotiques et de résistances bactériennes pouvaient être très différents en fonction du profil des établissements d'une part (CHU, CRLCC, CH, SSR), mais également différents entre les établissements de même type d'autre part.

Les analyses conduites jusqu'alors en région se contentaient de décrire la moyenne régionale afin que chaque établissement puisse se comparer à ceux de sa région. Or, nous voyons bien que cette analyse n'est pas suffisamment pertinente, il faudrait pouvoir

envisager une analyse régionale par type d'établissement, ce qui permettrait également de pouvoir faire une comparaison à la moyenne nationale des établissements de même type.

Ce type d'approche se développe d'ailleurs actuellement, et est recommandé par le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (Action n°12, sous-actions 2 et 3 du plan).

Au-delà de cette analyse régionale, il est bien entendu indispensable que chaque établissement puisse suivre l'évolution dans le temps de sa propre consommation d'antibiotiques, de ses résistances bactériennes, et qu'il confronte ces données afin d'adapter au mieux ses protocoles de prise en charge par grands sites d'infection.

Les différences relevées dans l'étude entre des établissements proches en termes d'activité et de nombre de lits posent justement la question de l'harmonisation de ces protocoles d'antibiothérapies, en cohérence avec les recommandations nationales. Ces protocoles devant bien évidemment s'adapter aux évolutions constatées de résistances bactériennes dans chaque établissement.

Un travail régional pourrait être conduit dans ce sens, via le groupe de travail anti-infectieux.

Enfin, nous avons pu voir dans cette étude que de bons résultats à l'indicateur ICATB et ICA-BMR ne préjugeaient pas d'une consommation réduite en antibiothérapie, ni d'un taux de résistance bas.

Le référent en antibiothérapie de chaque établissement est un acteur essentiel de l'amélioration du bon usage des antibiotiques. Le temps dédié à sa fonction est malheureusement très souvent, voire toujours, insuffisant. L'évolution de l'indicateur national ICATB (version 2) insiste d'avantage sur le rôle de ce référent, et indique un temps dédié minimum. La circulaire de mai 2002, ayant introduit l'obligation pour chaque établissement de nommer un référent en antibiothérapie, est par ailleurs en cours de révision afin de renforcer son rôle par voie législative.

Cependant, même lorsque le référent disposera d'un temps dédié, la question de sa formation, de la mise à jour de celle-ci, et de la reconnaissance par ses pairs restera toujours entière.

Je remercie vivement les établissements de cette étude qui ont accepté de me transmettre leurs données, et j'espère que cette analyse leur sera utile et qu'elle les encouragera à poursuivre la surveillance et la confrontation de ces deux indicateurs pour les années qui suivent.

Annexes

Annexe 1 - Liste des Doses Définies Journalières (DDJ) utilisées³⁶

Les doses définies journalières (DDJ) ou Defined Daily Doses (DDD) sont établies par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Elles correspondent à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale.

Ainsi, les DDJ doivent être considérées comme des unités de mesure et ne reflètent pas nécessairement les doses journalières prescrites ou recommandées (notamment lors de la prise en compte de caractéristiques pharmacocinétiques ou de caractéristiques individuelles comme le poids, l'âge, l'insuffisance rénale...).

Malgré les critiques liées à l'absence de représentation fidèle du nombre de patients ou de traitements, les données de consommation présentées en nombre de DDJ permettent donc de donner une estimation générale de la consommation. Cette mesure permet de suivre les évolutions dans le temps pour un même établissement et, surtout, autorise également les comparaisons entre établissements à condition de prendre en compte des données d'activité et les éventuels changements de DDJ. En l'absence d'autre méthode simple et utilisable dans un ensemble de pays, y compris pour l'estimation des consommations en ville, l'utilisation des DDJ a été retenue au niveau européen dans le cadre du projet ESAC [European Surveillance of Antimicrobial Consumption, <http://www.ua.ac.be/esac>]. En France, cette modalité d'expression est recommandée dans le cadre du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques et la mise en place de l'indicateur ICATB du tableau de bord des infections nosocomiales.

► Cas des associations (médicaments associant plusieurs principes actifs)

Les DDJ sont établies pour des substances actives seules. Les principes pour calculer les DDJ pour les produits combinés sont décrits dans le document « The Guidelines for ATC classification and DDD assignment » (sur le site Internet de « ATC/DDD system »). Le calcul des DDJ pour les médicaments associant plusieurs principes actifs consiste à les considérer comme une seule dose journalière indépendamment du nombre de composés actifs dans le produit. Toutefois, dans le cadre des antibiotiques, il est intéressant de considérer l'exposition aux deux composants.

Par exemple : Erythromycine/Sulfafurazole : la DDJ et la quantité d'érythromycine et de sulfafurazole seront prises en compte (calcul automatique dans le fichier proposé).

Pour certains produits, l'OMS exprime la DDJ en nombre de dose unitaire (UD, unit dose).

Par exemple : Sulfaméthoxazole/TMP : pour cette association, la conversion du nombre de doses unitaires préconisé par l'OMS équivaut à une DDJ exprimée en Sulfaméthoxazole de 1,6 grammes.

► Cas des médicaments pour lesquels il n'existe pas de DDJ

Pour les médicaments n'ayant pas de DDJ définie par l'OMS, la posologie moyenne quotidienne, d'après les résumés des caractéristiques du produit, est utilisée pour l'analyse des données de cette surveillance. Elles sont signalées dans le tableau ci-après.

La DDJ d'un antibiotique peut être différente si sa voie d'administration est différente.

La liste complète et mise à jour de ces antibiotiques et de leur DDJ est disponible et téléchargeable gratuitement sur le site du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques à l'adresse suivante <http://www.sante.gouv.fr>.

Les DDJ = (Nombre de grammes consommés) / la DDJ

Ex : Un adulte reçoit 10 jours d'amoxicilline à la posologie de 3g = il reçoit 30g
DDJ de l'amoxicilline = 1g soit 30 DDJ

Annexe 2 - Outil national de saisies des quantités d'antibiotiques (Fichier excel "consoAB-national-année.xls")

Antibiotiques	Voie d'admi nist.	Dose unitaire	Nombre d'unités dispensées (en Unités Commerces de Dispensation)	En g ou MU	DDJ (g ou MU)	Nb de DDJ	Nb de DDJ/1000 JH
BETA LACTAMINES							
J01C PENICILLINES							
Pénicilline G Exprimée en MU (1MU=0,6g - 6MU=3,6g)							
J01CE01 Benzylpénicilline		MU					
		1		0	6		
		5		0	6		
Total Benzylpénicilline							0,00
J01CE08 Benzathine benzylpénicilline		MU					
Estenciline		0,6		0	6		
Estenciline		1,2		0	6		
Estenciline		2,4		0	6		
Total Benzathine benzylpénicilline							0,00
Total Pénicilline G							0,00
J01CE02 Pénicilline V (Phénoxyéthylpénicilline) Exprimée en MU (1MU=0,625g - 3,2MU=2g)		MU					
comprimé 1 MU		1		0	3,2		
susp buvable 0,25 MU, 24 doses		6		0	3,2		
susp buvable 0,5 MU, 24 doses		12		0	3,2		
susp buvable 1 MU, 18 doses		18		0	3,2		
Total Pénicilline V							0,00
Total Pénicilline G-V							0,00
Pénicillines M (Cloxacilline - Oxacilline)							
J01CF02 Cloxacilline		0,5		0	2		
Cloxacilline O				0			0,00
Cloxacilline I		1		0	2		
Total Cloxacilline							0,00
J01CF04 Oxacilline		1		0	2		
Total Oxacilline							0,00
Total Pénicillines M							0,00

Cet outil est disponible en ligne sur tous les sites des CCLIN et sur le site du Ministère (DGS).

Il fait l'objet tous les ans d'une actualisation annuelle :

- nouveaux antibiotiques et retraits
- amélioration des feuilles de génération de tableaux de résultats et de graphiques
- Onglets « optionnels » : hématologie, maladies infectieuses

Annexe 3 - Fichier de résistance bactérienne « Resistance-national2012.xls » (Optionnel)

RÉSISTANCES BACTÉRIENNES 2012

Code FINESS de l'établissement:

Code anonyme attribué par le CCCLM:

Coordonnées de la personne ayant complété ce document:

Résistances bactériennes entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012

	Antibiotique testé	Nombre de souches testées*	Nombre de souches sensibles*	% de souches sensibles
Staphylococcus aureus	Oxaciline	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Imipenem	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Enterobacter cloacae	Ciprofloxacine	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Cefotaxime	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Escherichia coli	Cefotaxime ou ceftriaxone	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Ciprofloxacine	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

***Après élimination des doublons**

Exemple : un doublet est un souche isolé chez un malade pour lequel une souche de la même espèce et de même antibiotype (c'est-à-dire pas de différence majeure en terme de catégories cliniques S-R ou R+S pour les antibiotiques de la liste standard définies par la CA-SFM) a déjà été prise en compte durant la période de l'enquête quel que soit le prélèvement à visée diagnostique dont elle a été isolée. (Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie, guide disponible sur internet www.onsera.org)

Les données sont à saisir dans les cellules vertes. Le pourcentage de souches sensibles se calcule automatiquement.

Annexe 4 : Items de l'ICATB Version 1



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS
 DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS
 Sous-direction Qualité et Fonctionnement des établissements de santé
 Bureau qualité et sécurité des soins et établissements de santé

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
 Sous-direction Prévention des risques infectieux

MODALITES DE CALCUL ET DE CLASSEMENT DE L'INDICE COMPOSITE DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES (ICATB 2006)

**Tableau n°1 : Pondération des items de l'ICATB 2006
 par fonctions et sous-fonctions**

N1	N2	N3	Items	N1	N2	N3	Items		
O	ICATB1		Existence d'une « commission antibiotiques » (1)	20	4	4	4		
M	ICATB2-Référent antibiotiques		Existence d'un référent en antibiothérapie		8		4	4	
	ICATB5-Système d'information		ICATB5a-Connexion informatique	3			1		
			ICATB5b-Préscription du médicament informatisé (1)				2		
	ICATB6-Formation		Formation nouveaux prescripteurs			1	1		
A	A1-Prévention (1)	ICATB3	Protocoles relatifs aux antibiotiques (1)	8	2	2	2		
		ICATB4	ICATB4a-Liste d'antibiotiques disponibles					1	0,25
			ICATB4b-Liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée						
		ICATB4c-Contrôle avec durée limitée						0,25	
	A2-Surveillance	ICATB8	Surveillance de la consommation des antibiotiques						2,5
A3-Evaluation	ICATB7	Evaluation de la prescription des antibiotiques		2,5	2,5				

(1) - ICATB1 - Commission antibiotiques : une réunion par an = 1 point, deux réunions par an = 2 points, supérieur ou égal à 3 réunions par an = 4 points

(1) - ICATB5b - Prescription du médicament informatisé : non = 0 point. Si oui, informatisation partielle = 1 point, informatisation totale = 2 points

(1) - ICATB 3 - Protocoles relatifs aux antibiotiques : non = 0 point, oui = 2 points avec la pondération suivante :

Protocoles	Etablissements ...			
	Avec « chirurgie » et « urgence »	Sans « chirurgie »	Sans « urgences »	Sans « chirurgie » ni « urgence »
3a - Antibioprophylaxie	0,5		0,5	
3b - Antibiothérapie	1	1,5	1,5	2
3b aux urgences	0,5	0,5		
TOTAL	2	2	2	2

(1) - ICATB3 et ICATB4 : Ces deux items sont reliés à l'item sur l'existence d'une commission des antibiotiques (ICATB1) chargée de valider les protocoles et les listes d'antibiotiques :

- si la commission existe : totalité des points d'ICATB3 et ICATB4
- si la commission n'existe pas : 25% des points d'ICATB3 et ICATB4.

**Annexe 5 : La famille J anti-infectieux généraux à usage systémique :
rappel des principes de la classification ATC pour les antibiotiques
utilisés en France³⁶**

Niveau 1	Niveau 1	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
J : anti-infectieux généraux à usage systémique	J01 : anti-bactériens à usage systémique	J01A : Tétracyclines J01B : Phénicolés J01C : Pénic J01D : autres β-lact J01E : Sulfamides J01F : Macrolides J01G : Amino J01M : Quinolones J01R : Associations J01X : autres	J01MA : Fluoroq. — J01MA01 : Ofloxacine J01MB : autres J01XA : Glycopeptides J01XB : Polymyxines ...	
	J02 : anti-mycobactériens			
P : Antiparasitaires				

Autres : J04AB02 Rifampicine
P01AB Imidazolés

Annexe 6 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital et comparaisons 2000-2011²

Classe ATC	Part dans la consommation 2000	Part dans la consommation 2011
JOIC - Bêta-lactamines, Pénicillines	54,2%	55,9%
dont JOICF - Pénicillines à large spectre	20,9%	18,5%
<i>dont JOICR - Association de pénicillines</i>	30,2%	34,1%
<i>dont JOICR02- Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	29,6%	32,7%
<i>dont JOICR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,7%	1,3%
JOID - Autres bêta-lactamines	14,0%	12,9%
<i>dont JOIDB - Céphalosporines de 1^{ère} génération</i>	5,6%	2,1%
<i>dont JOIDC - Céphalosporines de 2^{ème} génération</i>	3,1%	1,4%
<i>dont JOIDD - Céphalosporines de 3^{ème} génération</i>	4,2%	7,7%
<i>dont JOIDH - Carbapénems</i>	0,5%	1,4%
JOIE - Sulfamides et triméthoprim	2,0%	1,9%
JOIF - Macrolides	6,7%	6,0%
JOIG - Aminosides	4,6%	2,7%
JOIM - Quinolones	11,9%	12,0%
JOIR+JOIX - Associations et autres antibactériens	4,2%	6,6%
Autres classes	2,5%	2,1%
Total	100%	100%

**Annexe 7 – Consommations antibiotiques:
Tableaux des principaux résultats détaillés par famille**

Tableau 1 : Consommations d'antibiotiques, regroupés par famille selon la classification ATC, en nombre de DDJ/1000JH et par établissement en 2010

	CHU	CH 2	CH 1	CH4	CH3	CRLCC	SSR 1	SSR 2
Pénicillines	292,47	300,19	213,77	383,53	233,69	390	175,01	64,18
Amoxicilline-ac.clavulanique	142,61	172,61	123,71	242,78	113,12	115,9	105,04	26,25
Céphalosporines	57,23	48,42	25,08	60,93	51,5	66,67	9,45	9,35
C1G+C2G	11,54	9,26	5,18	15,69	7,01	16,46	0,86	0
C3G	45,69	39,16	19,9	45,24	44,49	50,21	8,59	9,35
Carbapénèmes	6,7	1,69	1,15	1,49	1,52	42,27	1,92	3
Quinolones	52,76	45,48	29,76	101,24	38,07	105,78	65,87	18,03
MLS	26,08	17,87	19,86	35,09	29,24	18	24,29	8,51
Glycopeptides	14,6	2,85	3,34	6,28	6,26	104,42	2,18	0,29
Sulfamides	8,84	3,24	5,1	5,82	9,84	34,42	14,45	8,41
Aminosides	21,55	19,24	6,95	15,82	17,03	95,55	6,03	4,18
Cyclines	6,06	1,4	4,32	7,32	6,18	0,18	0	0
Phénicolés	0,18	0	0,01	0	0,06	0	0	0
TOTAL	526,95	465,71	325,03	652,94	421,59	923,96	326,54	141,08

Tableau 2 : Consommations d'antibiotiques, regroupés par famille selon la classification ATC, en nombre de DDJ/1000JH et par établissement en 2012

	CHU	CH 2	CH 1	CH 4	CH 3	CRLCC	SSR 1	SSR 2
Pénicillines	312,77	321,43	279,74	402,99	266,11	334	170,6	70,78
Amoxicilline-ac.clavulanique	153,36	172,5	171,46	281,2	109,81	114	112,5	44,18
Céphalosporines	55,2	55,57	37,87	50,84	49,79	57,51	9,73	14,73
C1G+C2G	14,63	11,92	7,09	4,57	5,82	11,86	1,35	2,88
C3G	40,58	43,65	30,78	46,27	43,97	45,65	8,38	11,85
Carbapénèmes	7,49	2,74	1,73	2,89	2,09	31,21	3,25	5,27
Quinolones	47,15	47,93	33,08	100	29	64	67,9	24,74
MLS	27,26	19,56	27,48	33,03	27,74	18	23,19	8,79
Glycopeptides	16,4	3,87	4,35	6,25	3,78	100	1,74	2,96
Sulfamides	12,7	5,16	6,52	6,42	9,48	29	12,52	13,74
Aminosides	28,1	17,25	10,98	16,2	15,73	52	4,35	3,48
Cyclines	5,2	2,02	9,22	5,03	4,17	1,3	0,22	0
Phénicolés	0,11	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	551,8	516,88	438,7	660	495,53	736	321,46	181,09

**Annexe 8 - Consommations antibiotiques :
Tableaux des principaux résultats par molécule pour chaque
établissement**

• **Rouen**

Tableau 1: glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	11,3	11,57	12,58
teicoplanine	3,29	3,5	3,82
TOTAL	14,6	15,07	16,4

Tableau 2 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefopodoxime	0,58	0,42	0,36
céfixime	3,8	3,8	4,6
TOTAL (O)	4,38	4,2	4,96
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	10,65	8,87	11,14
ceftriaxone	21,42	25,63	14,85
ceftazidime	5,51	6,48	5,62
céfépime	3,7	4,2	4,02
TOTAL (I)	41,28	45,18	35,63
TOTAL (O+I)	45,69	49,42	40,58

Tableau 3 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	3,62	4,51	4,13
doripénème	0,18	0,44	0,24
ertapénème	1,04	0,84	0,6
TOTAL	6,69	7,86	7,48

Tableau 4 : fluoroquinolones orales et injectables

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacine	2,74	2,25	1,96
Enoxacine	0	0	0
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	18,04	17,56	19,16
Ciprofloxacine	9,08	11,72	5,81
Lévofloxacine	10,78	9,5	9,94
Moxifloxacine	0,15	0,14	0,07
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL (O)	40,79	41,17	36,94
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	2,23	2,1	3,08
Ciprofloxacine	5,2	5,84	2,94
Lévofloxacine	4,32	5,25	4,15
Moxifloxacine	0	0,02	0,02
TOTAL (I)	11,75	13,21	10,19
TOTAL (O + I)	52,54	54,38	47,13

- Dieppe

Tableau 5 :glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	5,04	5,57	3,4
teicoplanine	1,23	0,77	0,38
TOTAL	6,27	6,34	3,78

Tableau 6 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	1,5	2,44	2,05
meropénème	0	0	0
doripénème	0	0	0
ertapénème	0,02	0,08	0,04
TOTAL	1,52	2,52	2,09

Tableau 7 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	4,51	4,51	4,04
cefpodoxime	2,9	3	1,98
TOTAL (O)	7,41	7,51	6,02
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	10,92	12,55	11,23
ceftriaxone	24,74	25,4	25,53
ceftazidime	1,37	1,98	1,11
céfépime	0	0	0,07
TOTAL (I)	37,03	39,93	37,94
TOTAL (O+I)	44,44	47,44	43,97

Tableau 8 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacine	6,6	3,56	1,71
Enoxacine	0	0	0
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	17,15	17,61	15,39
Ciprofloxacine	3,2	2,43	1,62
Lévofloxacine	4,53	4,03	0
Moxifloxacine	0,26	0,05	0
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL(O)	31,74	27,68	18,72
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacine	0	0	4,02
Ofloxacine	3,48	3,32	1,92
Ciprofloxacine	1,19	0,86	0
Lévofloxacine	0,62	0,48	0
Moxifloxacine	0	0	0
TOTAL (I)	5,29	4,66	5,94
TOTAL (O+I)	37,03	32,34	24,66

- **Becquerel**

Les résultats de consommation détaillés ne figurent pas en annexe à la demande de l'établissement.

- **Elbeuf**

Tableau 13 : glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	2,12	3,63	3,81
teicoplanine	0,73	0,18	0,05
TOTAL	2,85	3,81	3,87

Tableau 14 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	1,69	2,72	2,68
meropénème	0	0	0
doripénème		0	0
ertapénème	0	0,07	0,06
TOTAL	1,69	2,79	2,74

Tableau 15 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	3,77	2,52	2,37
cefpodoxime	0,24	0,14	0,37
cefotiam	0	0	0
TOTAL O	4,01	2,66	2,74
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	5,99	5,94	8,07
ceftriaxone	27,87	32,67	30,38
ceftazidime	0,88	1,66	2,38
céfépime	0,41	0,06	0,09
cefpirome	0	0	0
TOTAL I	35,15	40,33	40,91
TOTAL (O+I)	39,16	42,99	43,65

Tableau 16 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacine	1,95	1,36	2,37
Enoxacine	0	0	0
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	24,68	26,5	27,85
Ciprofloxacine	4,79	4	3,63
Lévofloxacine	5,65	6,93	7,59
Moxifloxacine	0	0	0
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL (O)	37,07	38,79	41,44
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	3,08	2,41	2,29
Ciprofloxacine	1,71	2,2	1,26
Lévofloxacine	3,28	1,96	2,8
Moxifloxacine	0	0,39	0
TOTAL (I)	8,07	6,96	6,35
TOTAL (O+I)	45,14	45,75	47,79

- **CHI Eure-Seine**

Tableau 17 : glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	6,11	4,83	5,81
teicoplanine	0,17	0,05	0,45
TOTAL	6,28	4,88	6,25

Tableau 18 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	1,49	1,62	2,67
meropénème	0	0	0,11
doripénème	0	0	0,11
ertapénème	0	0	0
TOTAL	1,49	1,62	2,89

Tableau 19 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	10,81	11	11,6
cefprozime	0,28	0,2	0,12
cefotiam	0	0	0
TOTAL (O)	11,09	11,2	11,72
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	17,37	16,14	12,5
ceftriaxone	14,7	17,61	19,6
ceftazidime	1,82	2,88	2,37
céfépime	0,26	5,69	0,04
cefpirome	0	0	0
TOTAL (I)	34,15	42,33	34,51
TOTAL (O+I)	45,24	53,53	46,27

Tableau 20 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacine	7,14	7,4	4,77
Enoxacine	0	0	0
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	52,64	49,21	45,7
Ciprofloxacine	10,89	12,18	14,4
Lévofloxacine	11,18	14,04	15,7
Moxifloxacine	0,18	0,12	0
Loméfloxacine	0	0	0
Total (O)	82,03	82,95	80,57
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	10,07	10,57	7,87
Ciprofloxacine	5,02	5,14	8
Lévofloxacine	2,98	4,8	3,25
Moxifloxacine	0	0	0
TOTAL (I)	18,07	20,51	19,12
TOTAL (O+I)	100,1	103,46	99,7

• **Le Havre**

Tableau 21 : glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	3,26	2,26	3,37
teicoplanine	1,4	0,69	0,98
TOTAL	4,66	2,95	4,35

Tableau 22 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	1,05	1,07	1,22
meropénème	0,03	0	0,03
doripénème	0	0,01	0
ertapénème	0,07	0,03	0,48
TOTAL	1,15	1,11	1,73

Tableau 23 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	1,52	1,6	1,62
cefpodoxime	0,17	0,36	0,22
TOTAL (O)	1,7	1,96	1,84
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	0,4	0,62	0,75
ceftriaxone	16,67	17,95	26,99
ceftazidime	1,13	1,1	1,08
céfépime	0	0	0,12
cefpirome	0	0,06	
TOTAL (I)	18,2	19,73	28,94
TOTAL (O+I)	19,9	21,68	30,78

Tableau 24 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacin	3,57	3,22	2,93
Enoxacin	0	0	0
Péfloxacin	0	0	0
Ofloxacin	10,21	10,62	13
Ciprofloxacine	4,04	2,75	3,73
Lévofloxacine	5,14	4,26	5,69
Moxifloxacine	0	0,04	0,01
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL (O)	39,55	20,89	25,36
Fluoroquinolones(I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacin	0	0	0
Ofloxacin	2,37	2,33	2,64
Ciprofloxacine	1,8	1,12	1,9
Lévofloxacine	0	1,8	2,91
Moxifloxacine	0	0	0
TOTAL (I)	6,6	5,25	7,45
TOTAL (O+I)	29,5	26,14	32,81

- La Musse

Tableau 25 : glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	2,13	0,72	1,45
teicoplanine	0,05	0,52	0
TOTAL	2,18	1,24	1,45

Tableau 26 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	1,92	2,77	3,25
meropénème	0	0	0
doripénème	0	0	0
ertapénème	0	0	0
TOTAL	1,92	2,77	3,25

Tableau 27 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	0	0	0
cefpodoxime	1,72	2,49	1,5
cefotiam	0	0	0
TOTAL (O)	1,72	2,49	1,5
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	0,92	0,68	1,23
ceftriaxone	4,18	5,5	3,79
ceftazidime	1,78	1,07	1,8
céfépime	0	0	0
céfépime	0	0	0
TOTAL (I)	6,87	7,26	6,82
TOTAL (O+I)	8,59	9,74	8,32

Tableau 28 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacin	16,1	16,4	15,1
Enoxacin	0	0	0
Péfloxacin	0	0	0
Ofloxacin	10,68	16,16	10,46
Ciprofloxacine	33,9	30,78	33,8
Lévofloxacine	0	0	2,68
Moxifloxacine	0	0	0
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL (O)	60,68	63,34	62,04
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacin	0	0	0
Ofloxacin	0	0,61	0,82
Ciprofloxacine	5,2	5,27	5,02
Lévofloxacine	0	0	0
Moxifloxacine	0	0	0
TOTAL (I)	5,2	5,88	5,84
TOTAL (O+I)	65,88	69,22	67,88

- **Les Herbiers**

Tableau 29 : glycopeptides

	2010	2011	2012
glycopeptides	Nb de DDJ/1000JH		
vancomycine	0,29	1,92	2,56
teicoplanine	0	1,44	0,4
TOTAL	0,29	3,36	2,96

Tableau 30 : carbapénèmes

	2010	2011	2012
carbapénèmes	Nb de DDJ/1000JH		
imipénème	2,87	1,39	3,57
ertapénème	0,13	0,03	1,7
TOTAL	3	1,41	5,27

Tableau 31 : C3G orales et injectables

	2010	2011	2012
C3G (O)	Nb de DDJ/1000JH		
cefixime	4,46	3,38	8,48
cefpodoxime	0	0	0
cefotiam	0	0	0
TOTAL (O)	4,46	3,38	8,48
C3G (I)	Nb de DDJ/1000JH		
cefotaxime	0,9	0	0
ceftriaxone	3,04	1,61	3,23
ceftazidime	0,96	0,02	0,14
céfépime	0	0	0
cefpirome	0	0	0
TOTAL (I)	4,9	1,63	3,37
TOTAL (O+I)	9,35	5,01	11,85

Tableau 32 : fluoroquinolones

	2010	2011	2012
fluoroquinolones (O)	Nb de DDJ/1000JH		
Norfloxacine	1,48	0,86	0,43
Enoxacine	0	0	0
Péfloxacine	1,01	0	0
Ofloxacine	11,9	11,63	13,96
Ciprofloxacine	3,6	10,38	8,03
Lévofloxacine	0	0,29	2,31
Moxifloxacine	0	0,05	0
Loméfloxacine	0	0	0
TOTAL (O)	18	23,21	24,73
fluoroquinolones (I)	Nb de DDJ/1000JH		
Péfloxacine	0	0	0
Ofloxacine	0	0	0
Ciprofloxacine	0	0	0
Lévofloxacine	0	0	0
Moxifloxacine	0	0	0
TOTAL (I)	0	0	0
TOTAL (O+I)	18	23,21	24,73

Annexe 9 : Consommations d'antibiotiques dans la cohorte de 565 ES ayant participé de 2008 à 2012

Famille d'antibiotiques	Nb de DDJ/1 000 JH (taux global)				
	Ensemble N=565				
	2008	2009	2010	2011	2012
Pénicillines	198,4	205,2	207,3	208,3	212,2
<i>Pénicillines A sans inhibiteur</i>	61,7	64,5	64,7	65,4	65,9
<i>Amoxicilline-ac.clavulanique</i>	120,9	123,9	124,7	124,3	126,7
<i>Ticarcilline-ac.clavulanique</i>	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4
<i>Pipéracilline tazobactam</i>	3,8	4,6	5,2	5,8	6,6
<i>Pénicillines M</i>	9,1	9,3	9,8	10,1	10,1
Céphalosporines (et aztréonam)	38,1	42,0	44,6	46,9	48,7
C1G+C2G	12,3	13,5	14,0	14,3	14,5
C3G	25,7	28,4	30,5	32,6	34,1
C3G orales	3,5	3,7	3,9	4,0	4,1
<i>C3G injectables sans activité sur P. aeruginosa</i>	18,9	21,3	23,1	24,8	26,0
<i>Cefotaxime</i>	4,5	4,8	4,8	4,9	4,7
<i>Ceftriaxone</i>	14,3	16,5	18,4	19,9	21,3
<i>C3G injectables actives sur P. aeruginosa^a</i>	3,3	3,4	3,5	3,8	4,0
Carbapénèmes	3,6	4,2	4,8	5,1	5,0
Quinolones	52,8	52,7	52,6	50,2	47,8
Fluoroquinolones	52,2	52,2	52,2	50,0	47,6
<i>Ciprofloxacine</i>	14,4	14,2	14,6	13,9	13,9
<i>Levofloxacine</i>	9,1	10,1	10,7	10,7	10,5
<i>Ofloxacine</i>	20,4	20,3	20,3	19,3	18,1
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	19,7	20,1	20,5	20,7	20,5
Autres antibiotiques^b	18,0	19,5	21,3	22,2	22,0
Glycopeptides	6,2	6,5	6,6	6,8	6,6
<i>Vancomycine</i>	4,8	5,0	5,2	5,5	5,4
<i>Teicoplanine</i>	1,4	1,5	1,4	1,4	1,2
<i>Imidazolés^c</i>	12,4	13,1	14,6	15,4	14,6
Sulfamides	6,9	7,0	6,6	6,7	6,8
Aminosides	10,3	10,5	10,6	10,6	10,7
Rifampicine	7,0	7,1	7,6	7,6	7,3
Cyclines	2,7	2,7	3,6	3,2	3,0
Phénicolés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tous ATB	363,2	376,5	386,0	388,2	389,4

Annexe 10 - Consommations nationales 2010 en nombre de DDJ/1000JH

Tableau 1

Consommations des antibiotiques à visée systémique en nombre de DDJ rapporté à l'activité pour 1 000 JH, en fonction du type d'établissement

Type	Nb ES	Nb DDJ/1 000 JH Antibiotiques systémiques J01+P01AB+J04AB02						Nb DDJ/1 000 JH Antibiotiques systémiques J01	
		Taux global	Médiane	Min	P25	P75	Max	Taux global	Médiane
CHU	31	537	552	43	414	678	1 069	511	534
CH	288	430	415	65	304	507	1 058	415	405
MCO	326	429	415	27	320	516	894	413	397
CLCC	10	482	462	243	390	525	589	466	456
HIA	7	644	693	512	566	703	813	613	651
ESSR	236	183	162	2	120	205	584	169	148
LOC	112	173	193	45	138	251	535	167	184
ESLD	14	73	80	18	62	91	126	71	80
PSY	91	64	54	3	34	73	208	62	51
Ensemble	1 115	374	295	2	159	453	1 069	359	283

Tableau 2

Consommation totale en nombre de DDJ/1 000 JH, tous établissements confondus et couverture de lits en % par région (N=1 114)

Région	Nb ES	Consommation totale	Couverture de lits (%)
Alsace	37	318,5	54
Aquitaine	107	340,2	76
Auvergne	14	441,1	22
Basse-Normandie	47	424,1	89
Bourgogne	52	456,6	68
Bretagne	51	328,1	55
Centre	45	389,7	65
Champagne-Ardenne	35	380,2	79
Corse	3	216,4	17
Franche-Comté	29	373,1	74
Guadeloupe	8	92,9	20
Haute-Normandie	21	297,8	40
Ile-de-France	131	430,5	44
Languedoc-Roussillon	44	381,8	34
Limousin	24	355,4	79
Lorraine	46	352,0	42
Martinique	9	294,2	72
Midi-Pyrénées	66	364,8	60
Nord-Pas-de-Calais	68	429,2	67
Provence-Alpes-Côte d'Azur	75	310,2	34
Pays de la Loire	69	332,3	88
Picardie	19	371,2	46
Poitou-Charentes	40	372,7	58
Réunion-Mayotte	18	418,9	97
Rhône-Alpes	56	331,5	25

Tableau 3

Consommation par région de C3G, ceftriaxone et carbapénèmes en nombre de DDJ/1 000 JH, pour les CH et MCO et couverture de lits (en %) (N=613)

Région	Nb ES	C3G	Ceftriaxone	Carbapénèmes	Couverture de lits (%)
Alsace	13	38,5	17,3	2,6	65
Aquitaine	58	37,9	24,4	4,4	88
Auvergne	10	43,6	32,5	3,1	36
Basse-Normandie	27	32,3	18,0	1,9	92
Bourgogne	29	39,7	26,2	4,7	83
Bretagne	25	25,2	19,7	2,1	57
Centre	28	33,3	22,5	3,0	86
Champagne-Ardenne	21	36,3	23,3	1,7	73
Corse	2	19,2	15,7	8,3	11
Franche-Comté	15	41,4	31,6	4,1	72
Guadeloupe	4	8,3	3,2	1,9	35
Haute-Normandie	14	29,6	16,8	1,2	47
Ile-de-France	72	33,5	19,5	5,0	52
Languedoc-Roussillon	24	37,3	14,9	6,6	63
Limousin	14	25,0	17,1	3,0	79
Lorraine	25	44,0	28,9	2,8	61
Martinique	2	16,9	9,2	2,1	27
Midi-Pyrénées	30	33,5	20,2	4,1	59
Nord-Pas-de-Calais	47	40,3	25,0	6,6	68
Provence-Alpes-Côte d'Azur	38	32,2	23,3	7,2	33
Pays de la Loire	44	20,2	14,7	1,6	100
Picardie	12	35,2	19,7	2,5	40
Poitou-Charentes	22	25,9	10,2	1,7	70
Réunion-Mayotte	10	46,2	26,3	7,3	100
Rhône-Alpes	27	37,4	29,6	4,0	34

Annexe 11 - Consommations nationales 2012 en nombre de DDJ/1000JH par type d'établissement

Tableau 1 : Consommation des antibiotiques à visée systémique en haut et par famille en bas

Type	Nb ES	Nb DDJ/1 000 JH						Nb DDJ/1 000 JH	
		Antibiotiques systémiques J01+P01AB+J04AB02						Antibiotiques systémiques J01	
		Taux global	Médiane	Min	P25	P75	Max	Taux global	Médiane
CHU	37	527	545	132	411	680	1 010	506	519
CH	372	435	398	46	289	511	1 134	422	385
CH ≤33% lits									
CS	73	205	194	46	151	257	872	197	193
CH >33% lits									
CS	299	462	440	157	361	531	1 134	448	425
MCO	418	448	431	33	319	536	1 326	435	416
CLCC	12	489	449	291	370	527	744	477	436
HIA	7	598	550	503	536	690	735	573	532
ESSR	318	175	160	2	111	207	698	162	149
LOC	111	166	176	24	137	231	576	160	173
ESLD	18	102	97	25	51	125	330	100	96
PSY	118	60	52	2	36	69	166	59	51
Total	1 411	374	288	2	153	456	1 326	361	277

Famille d'antibiotiques	Nb de DDJ/1 000 JH (médiane)									
	CHU	CH	MCO	CLCC	HIA	ESSR	LOC	ESLD	PSY	Ensemble
Pénicillines	293	231	197	175	292	77	94	53	33	142
Pénicillines A sans inhibiteur										
Amoxicilline-ac.clavulanique	100	60	49	38	80	26	31	19	12	39
Ticarcilline-ac.clavulanique	134	148	116	103	127	41	59	35	20	85
Pipéracilline tazobactam	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Pénicillines M	14	2	1	14	23	0	0	0	0	0
Céphalosporines (et aztréonam)	19	7	5	16	33	2	1	0	0	3
C3G	59	41	91	65	70	8	15	6	1	29
C3G orales	45	36	22	45	55	7	14	6	1	17
C3G injectables sans activité sur P. aeruginosa	2	4	2	1	1	2	4	1	1	3
Céfotaxime	30	28	16	38	49	3	8	5	0	12
Ceftriaxone	7	2	1	2	5	0	0	0	0	0
C3G injectables actives sur P. aeruginosa ^a	20	24	13	34	42	3	8	5	0	10
Carbapénèmes	8	2	1	5	5	0	0	0	0	1
Quinolones	13	2	2	9	15	0	0	0	0	1
Fluoroquinolones	48	51	56	76	67	28	28	7	5	40
Ciprofloxacine	48	50	56	76	67	28	27	7	5	39
Lévofloxacine	20	9	13	29	26	7	7	4	1	8
Ofloxacine	7	9	4	9	20	3	3	1	0	4
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	15	20	22	23	15	9	8	1	1	13
Autres antibiotiques ^b	29	21	12	14	29	11	12	6	5	13
Glycopeptides	33	18	21	43	35	7	7	3	1	12
Imidazolés ^c	12	3	5	22	10	0	0	0	0	2
Sulfamides	17	14	15	27	26	2	3	1	1	6
Aminosides	13	5	4	7	11	5	5	2	1	4
Rifampicine	15	7	14	21	31	0	1	0	0	3
Cyclines	13	4	4	1	18	7	0	0	0	4
Phénicolés	4	2	0	1	4	1	0	0	2	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 2 : Détail de la consommation totale par région en 2012

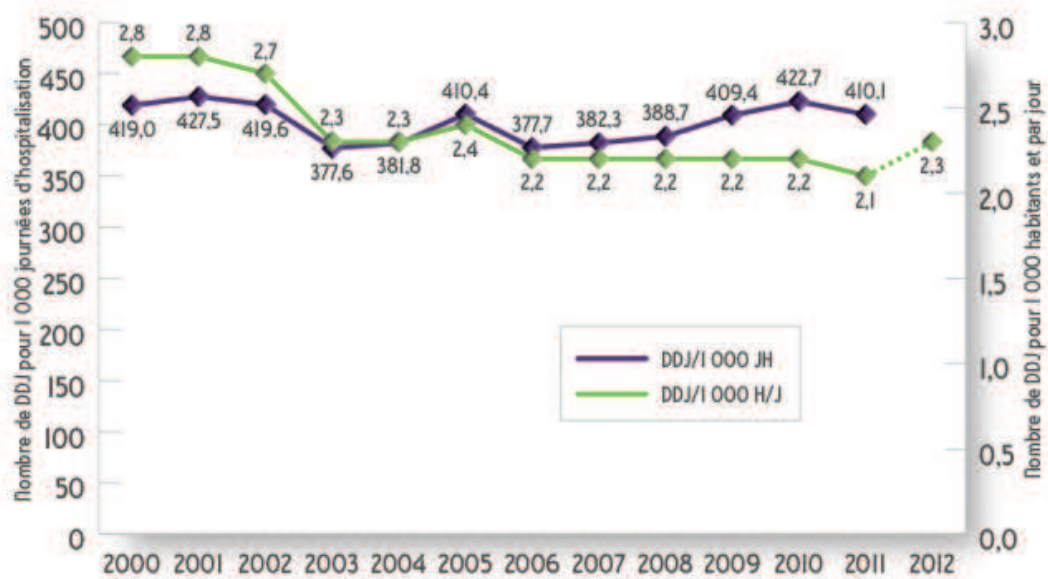
Région	Nb ES	Consommation totale	Couverture de lits (%)
Alsace	39	331,8	68
Aquitaine	118	378,0	88
Auvergne	23	477,9	58
Basse-Normandie	48	432,5	100
Bourgogne	56	414,9	75
Bretagne	65	310,1	72
Centre	61	370,8	79
Champagne-Ardenne	33	400,7	85
Corse	4	165,2	23
Franche-Comté	31	339,8	84
Guadeloupe	9	241,6	31
Guyane	2	515,0	28
Haute-Normandie	38	339,4	57
Ile-de-France	191	429,9	60
Languedoc-Roussillon	61	401,5	58
Limousin	24	356,4	84
Lorraine	51	318,2	58
Martinique	7	331,2	81
Midi-Pyrénées	83	339,7	80
Nord-Pas-de-Calais	83	376,1	67
Pays de la Loire	88	327,7	94
Picardie	34	356,5	64
Poitou-Charentes	40	356,3	62
Provence-Alpes-Côte d'Azur	109	378,5	50
Réunion-Mayotte	19	401,9	100
Rhône-Alpes	92	342,1	44

Tableau 3 : Consommation par région (taux global régional) de C3G, ceftriaxone et carbapénèmes en nombre de DDJ/1 000 JH, en court séjour et couverture de lits (en %) (N=630) en 2012

Région	Nb ES	C3G	Ceftriaxone	Carbapénèmes	Couverture de lits (%)
Alsace	15	54,3	25,3	4,7	63
Aquitaine	60	61,4	40,7	12,6	80
Auvergne	13	66,8	41,8	9,0	58
Basse-Normandie	11	57,7	39,2	3,3	34
Bourgogne	31	63,6	40,0	8,6	73
Bretagne	14	45,8	37,5	3,2	20
Centre	25	52,8	37,8	6,0	75
Champagne-Ardenne	19	68,5	47,9	2,8	74
Corse	1	-	-	-	-
Franche-Comté	11	60,2	37,4	13,7	58
Guadeloupe	2	4,6	2,3	0,4	2
Guyane	2	39,5	21,8	3,0	34
Haute-Normandie	17	54,4	34,2	2,8	31
Ile-de-France	77	54,0	30,7	9,6	39
Languedoc-Roussillon	20	57,2	29,9	9,6	34
Limousin	13	45,7	26,7	8,0	70
Lorraine	32	52,6	36,2	3,6	56
Martinique	3	56,4	21,8	16,5	81
Midi-Pyrénées	41	50,7	32,3	7,1	48
Nord-Pas-de-Calais	39	67,5	41,3	7,1	44
Pays de la Loire	53	37,8	24,9	6,9	93
Picardie	14	46,3	27,6	4,0	31
Poitou-Charentes	24	40,0	21,7	3,0	58
Provence-Alpes-Côte d'Azur	47	58,4	42,2	11,7	30
Réunion-Mayotte	12	47,4	27,7	8,8	100
Rhône-Alpes	35	56,0	42,4	5,1	25

Annexe 12

Figure 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers



Annexe 13 : Etudes suggérant le risque majeur de résistance aux C3G avec la ceftriaxone par rapport au céfotaxime

Chez des enfants de 2 à 18 mois atteints d'infections sévères, l'administration de ceftriaxone (ou de céfoperazone) entraînait à 24h, une éradication de la flore fécale aérobie à Gram négatif, une forte augmentation de la concentration (10⁹ par gramme de selles) en *Candida albicans* et entérocoques et, à J7, une flore essentiellement constituée de bactéries résistantes. A l'inverse, dans les cinq jours qui suivent l'administration de cefotaxime, la concentration en bactéries à Gram négatif diminue à 5x10⁷ par gramme de selles, avec une augmentation de seulement 1 log sur *C. albicans* et entérocoques («The influence of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora. Infection » Guggenbichler 1984 et 1985).

Une étude menée sur 12 patients atteints d'infections bactériennes aiguës et traités par la ceftriaxone, à 1,5 g par voie intraveineuse deux fois par jour pendant 7-13 jours, a mis en avant des variations importantes de la flore colique. Une disparition presque totale des staphylocoques, des streptocoques et des entérobactéries a été retrouvée, couplée à une nette tendance à la prolifération des levures et des entérocoques. Un patient de cette étude, ayant une clairance biliaire estimée la plus élevée, a développé une diarrhée à *Clostridium difficile* après 7 jours de traitement (« pharmacokinetics and effect on the intestinal microflora in patients with acute bacterial infections », Nilsson-Ehle 1985 Ceftriaxone).

Trois essais randomisés conduits en chirurgie ont comparé l'effet sur la flore digestive post opératoire de l'administration IV préopératoire d'une dose unique de 2 g de ceftriaxone ou de céfotaxime. Dans une étude, les patientes sous ceftriaxone avaient une diminution plus importante de la flore aérobie à Gram négatif, et plus de bactéries résistantes aux C3G que les patientes sous céfotaxime [Michéa-Hamzhepour 1988]. Dans les deux autres, l'effet de la ceftriaxone persistait sur la flore digestive à J5 ou J7 et était plus intense, portant particulièrement sur les entérobactéries et les *Pseudomonas spp* avec une augmentation du compte des levures (« Impact of cefotaxime and ceftriaxone on the bowel and vaginal flora after single-dose prophylaxis in vaginal hysterectomy » Brautigam 1988, Pechère 1988)

Annexe 14 : Résistances bactériennes Tableaux des principaux résultats

Tableau 1 : Pourcentages moyens de résistance des cinq espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Antibiotiques	% moyen de R		
		2010	2011	2012
<i>S.aureus</i>	Oxacilline	30,9	25,2	27,7
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	13,2	14,1	16,8
	imipénème	21,25	14,4	19,7
	ciprofloxacine	32,3	29,2	28,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	céfotaxime	36,8	41	41,3
<i>Enterococcus sp*</i>	vancomycine	0,15	0	0
<i>E. coli</i>	céfotaxime	8,2	7,4	8,02
	ciprofloxacine	15,1	13,1	14,3

**faecalis et faecium*

Tableau 2 : Densités d'incidence moyennes des espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Antibiotiques	Densité d'incidence moyennes		
		2010	2011	2012
<i>S.aureus</i>	Oxacilline	0,5	0,48	0,36
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	0,13	0,13	0,14
	imipénème	0,2	0,14	0,2
	ciprofloxacine	0,35	0,36	0,31
<i>Enterobacter cloacae</i>	céfotaxime	0,16	0,16	0,13
<i>Enterococcus sp*</i>	vancomycine	0	0	0
<i>E. coli</i>	céfotaxime	0,34	0,4	0,36
	ciprofloxacine	0,7	0,72	0,77

** faecalis et faecium*

Tableau 3 : Pourcentage et incidence de la résistance en 2010, 2011 et 2012 dans le CHU de Rouen

microorganismes	Antibiotiques	% de résistance			Incidence		
		2010	2011	2012	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	24	22	21	0,04	0,03	0,032
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	16	17	31	0,025	0,026	0,047
	imipénème	21	22	33	0,03	0,03	0,05
	ciprofloxacine	27	29	28	0,04	0,04	0,04
<i>Enterobacter Cloacae</i>	cefotaxime	58	56	57	0,09	0,08	0,09
<i>Enterococcus faecium</i> - <i>Enterococcus faecalis</i>	vancomycine	0	0	0	0	0	0
<i>E. Coli</i>	cefotaxime	8	10	10	0,01	0,015	0,015
	ciprofloxacine	13	13	14	0,02	0,02	0,021

Tableau 4: Pourcentage et incidence de la résistance en 2010, 2011 et 2012 du CRLCC Henri Becquerel

Microorganisme	Antibiotiques	% de résistance			incidence		
		2010	2011	2012	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	oxacilline	23,68	19,8	7,84	0,46	0,52	0,21
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	23,81	20,48	11,54	0,39	0,44	0,28
	imipénème	31,75	14,46	25,64	0,52	0,31	0,53
	ciprofloxacine	47,62	54,22	41,03	0,77	1,17	0,85
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefotaxime	45,16	33,33	38,46	0,36	0,18	0,26
<i>Enterococcus faecium</i> - <i>Enterococcus faecalis</i>	vancomycine	0	0	0	0	0	0
<i>E.Coli</i>	cefotaxime	9,3	8,24	8,06	0,41	0,39	0,45
	ciprofloxacine	17,44	18,13	15,64	0,77	0,86	0,87

Tableau 5 : Pourcentage et incidence de la résistance en 2010, 2011 et 2012 au sein des quatre CH (Dieppe, Elbeuf, le CHI Eure-Seine et le Havre)

Microorganismes	Antibiotiques	Etablissements	% de résistance			Incidence		
			2010	2011	2012	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	CHI Eure-Seine	25	22,5	17,3	0,92	0,98	0,74
		Elbeuf	19,45	16,58	17,6	0,38	0,32	0,32
		GHH	17,5	20,9	20	0,28	0,32	0,27
		Dieppe	33,1	30	27,7	0,6	0,5	0,5
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	CHI Eure-Seine	9,05	5,7	10,5	0,2	0,1	0,22
		Elbeuf	21,3	24,4	21,2	0,08	0,1	0,12
		GHH	8,9	13,8	12	0,05	0,06	0,045
		Dieppe	8,8	9,5	14,6	0,1	0,1	0,1
	imipénème	CHI Eure-Seine	12,5	8,8	9,3	0,3	0,15	0,2
		Elbeuf	17	7,8	11	0,07	0,03	0,07
		GHH	7	11,8	7,6	0,07	0,05	0,02
		Dieppe	6,9	15,5	16,1	0,1	0,2	0,2
	ciprofloxacine	CHI Eure-Seine	38,8	29,5	26,2	0,86	0,52	0,56
		Elbeuf	23	14,8	20,3	0,09	0,08	0,1
		GHH	28,6	24,8	20,5	0,15	0,11	0,07
		Dieppe	21,4	24,2	29,4	0,2	0,3	0,3
<i>Enterobacter Cloacae</i>	cefotaxime	CHI Eure-Seine	31,5	25,3	31,5	0,2	0,2	0,2
		Elbeuf	21,4	36,4	27,3	0,01	0,05	0,07
		GHH	23,8	25	33	0,04	0,05	0,06
		Dieppe	39,8	57,9	47,6	0,3	0,5	0,3
<i>Enterococcus faecium</i> - <i>Enterococcus faecalis</i>	vancomycine	CHI Eure-Seine	0	0	0	0	0	0
		Elbeuf	0	0	0	0	0	0
		GHH	0	0	0	0	0	0
		Dieppe	1,2	0	0	0	0	0

Microorganismes	Antibiotiques	Etablissements	% de résistance			Incidence		
			2010	2011	2012	2010	2011	2012
<i>E. Coli</i>	cefotaxime	CHI Eure-Seine	4,6	6,1	5,7	0,62	0,88	0,8
		Elbeuf	2,5	3,2	4,2	0,05	0,07	0,14
		GHH	3,3	3,5	3,2	0,16	0,25	0,25
		Dieppe	5,7	9,7	6,1	0,5	1	0,5
	ciprofloxacine	CHI Eure-Seine	9,5	7,7	10,4	1,3	1,1	1,48
		Elbeuf	9,5	8,7	10,2	0,8	0,75	1,02
		GHH	8,3	10,1	11,4	0,41	0,74	0,91
		Dieppe	10,8	11,3	8,7	1	1,1	0,7

Tableau 6 : Pourcentage et incidence de la résistance en 2010, 2011 et 2012 au sein des SSR la Musse et les Herbiers

Microorganismes	Antibiotiques	Etablissements	% de résistance			Incidence		
			2010	2011	2012	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	Oxacilline	La Musse	51,9	45	43,8	0,8	0,7	0,6
		Les Herbiers	53,1	-	66,7	0,4	-	0,2
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	La Musse	7,1	7,9	13,5	0,1	0,1	0,1
		Les Herbiers	11,1	-	20	0,1	-	0,2
	imipénème	La Musse	18,3	20,2	25,2	0,2	0,2	0,2
		Les Herbiers	55,6	-	30	0,4	-	0,3
	ciprofloxacine	La Musse	34,9	28,1	31,5	0,4	0,3	0,3
		Les Herbiers	37	-	30	0,3	-	0,3
<i>Enterobacter Cloacae</i>	cefotaxime	La Musse	50	53,3	45,7	0,2	0,1	0,1
		Les Herbiers	25	-	50	0,1	-	0
<i>Enterococcus faecium</i> - <i>Enterococcus faecalis</i>	vancomycine	La Musse	0	0	41,6	0	0	0,04
		Les Herbiers	0	-	0	0	-	0
<i>E. Coli</i>	cefotaxime	La Musse	11,7	11,1	13,4	0,3	0,3	0,3
		Les Herbiers	20,3	-	13,5	0,7	-	0,4
	ciprofloxacine	La Musse	27,7	22,9	23,3	0,7	0,5	0,6
		Les Herbiers	25	-	20,7	0,8	-	0,6

Annexe 15

Tableau 1: Pourcentage et incidence de la résistance bactérienne par type d'établissement en 2010 au niveau national

Micro-organismes	Antibiotique	Type	Nb ES	Nb souches testées	% résistance (taux global)	% résistance (médiane)	Souches résistantes pour 1 000 JH (taux global)	Souches résistantes pour 1 000 JH (médiane)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline	CHU	20	16 149	21,8	22,3	0,53	0,38
		CH	183	36 714	27,0	29,6	0,50	0,48
		MCO	174	14 644	20,2	18,0	0,43	0,34
		CLCC	8	593	12,8	12,2	0,34	0,27
		HIA	3	654	16,2	18,3	0,79	0,82
		ESSR	80	3 095	38,3	38,5	0,41	0,27
		LOC	22	480	52,3	50,0	0,53	0,45
		PSY	6	94	45,7	47,9	0,06	0,04
Ensemble			497	72 441	24,9	26,7	0,48	0,39
<i>Enterobacter cloacae</i>	Céfotaxime	CHU	19	3 831	44,2	46,0	0,26	0,28
		CH	135	7 811	39,4	40,0	0,18	0,14
		MCO	90	2 924	36,4	32,3	0,22	0,18
		CLCC	6	143	36,4	34,1	0,27	0,28
		HIA	3	172	35,5	37,1	0,46	0,34
		ESSR	24	448	42,6	37,6	0,17	0,17
		Ensemble			279	15 363	40,0	38,5

Tableau 2 : Pourcentage et incidence de la résistance bactérienne par type d'établissement en 2012 au niveau national

Micro-organismes	Antibiotique	Type	Nb ES	Nb souches testées	% résistance (taux global)	% résistance (médiane)	Souches résistantes pour 1 000 JH (taux global)	Souches résistantes pour 1 000 JH (médiane)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline	CHU	23	16 593	17,6	18,4	0,43	0,41
		CH	216	43 578	22,4	25,8	0,43	0,42
		MCO	219	21 286	16,6	15,6	0,41	0,32
		CLCC	9	712	15,2	11,9	0,35	0,34
		HIA	5	1 033	17,4	16,5	0,63	0,65
		ESSR	91	3 045	36,1	34,1	0,31	0,25
		LOC	32	634	49,5	52,4	0,50	0,50
		PSY	10	149	29,5	19,4	0,03	0,02
Ensemble			605	87 030	20,7	22,2	0,41	0,35
<i>Enterobacter cloacae</i>	Céfotaxime	CHU	23	4 854	44,8	44,6	0,32	0,27
		CH	151	8 982	42,7	40,7	0,20	0,15
		MCO	119	4 473	40,2	37,5	0,29	0,23
		CLCC	8	197	28,4	29,5	0,19	0,17
		HIA	5	233	45,9	43,9	0,37	0,35
		ESSR	28	472	46,6	47,9	0,16	0,14
		Ensemble			334	19 211	42,7	40,5

NB : (les données par type d'établissement ne sont détaillées que lorsque N>2 par type d'établissement)

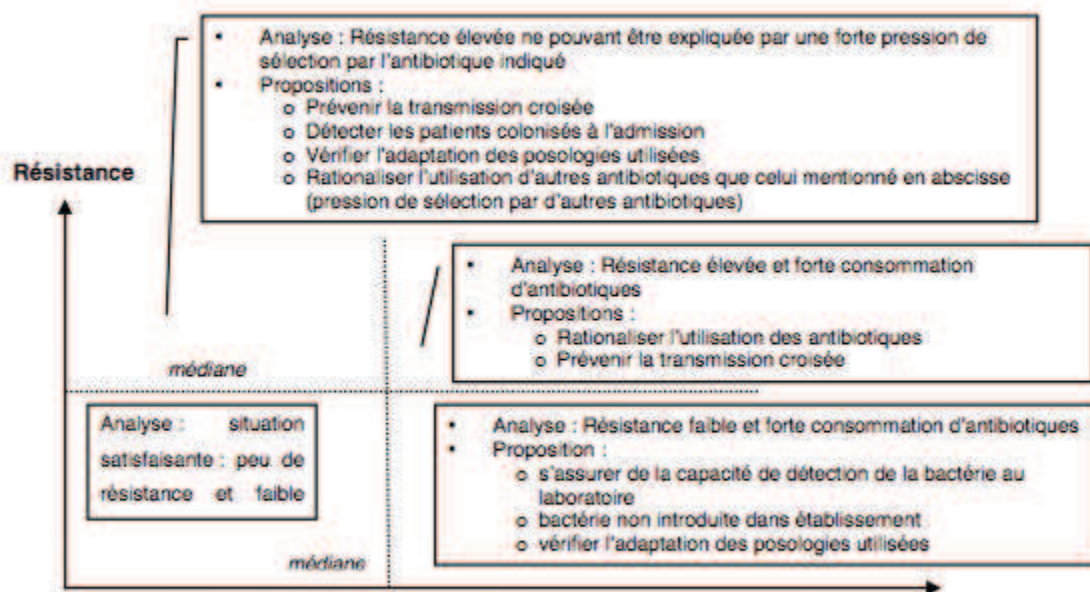
Tableau 3 : Pourcentage et incidence de la résistance bactérienne par type d'établissement en 2010 au niveau national

Micro-organismes	Antibiotique	Type	Nb ES	Nb souches testées	% résistance (taux global)	% résistance (médiane)	Souches résistantes pour 1 000 JH (taux global)	Souches résistantes pour 1 000 JH (médiane)
<i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime ou Ceftriaxone	CHU	20	37 321	7,2	7,9	0,40	0,38
		CH	182	126 991	6,2	5,7	0,40	0,34
		MCO	178	42 292	6,6	6,1	0,41	0,32
		CLCC	8	1 117	6,9	6,5	0,34	0,31
		HIA	3	1 050	7,6	7,3	0,60	0,41
		ESSR	109	7 836	9,7	9,1	0,22	0,17
		LOC	48	1 775	10,5	8,6	0,22	0,19
		ESLD	4	63	19,3	20,6	0,14	0,12
		PSY	25	1 279	6,5	5,3	0,03	0,03
	Ensemble	575	219 742	6,6	6,4	0,36	0,27	
	Ciprofloxacine	CHU	18	30 367	16,4	18,0	0,76	0,76
		CH	179	111 081	13,9	13,6	0,80	0,71
		MCO	169	39 025	14,1	14,4	0,64	0,77
		CLCC	7	1 004	14,4	15,4	0,70	0,79
		HIA	3	1 050	11,3	14,8	0,89	0,86
		ESSR	102	7 763	21,3	21,4	0,50	0,45
		LOC	46	1 739	22,8	20,3	0,49	0,42
		ESLD	4	63	31,3	34,9	0,23	0,26
		PSY	27	1 342	18,7	14,9	0,10	0,08
	Ensemble	555	193 474	14,6	15,4	0,72	0,60	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime	CHU	20	10 416	15,5	12,7	0,24	0,19
		CH	172	20 233	13,9	12,8	0,15	0,11
		MCO	130	9 203	18,7	10,2	0,28	0,09
		CLCC	8	237	16,5	16,0	0,20	0,18
		HIA	3	326	6,4	5,6	0,16	0,18
		ESSR	57	1 926	13,2	9,8	0,11	0,08
		LOC	11	194	24,2	25,0	0,18	0,21
		PSY	3	64	11,1	10,0	0,02	0,02
		Ensemble	402	42 589	15,3	12,1	0,19	0,10
		Impénème	CHU	20	10 384	24,0	21,6	0,38
CH			172	20 165	16,1	13,1	0,17	0,10
MCO			129	9 208	21,9	10,0	0,34	0,08
CLCC			8	246	11,4	10,6	0,15	0,11
HIA			3	324	10,5	9,9	0,25	0,30
ESSR			56	1 860	18,3	14,0	0,16	0,09
LOC			11	194	16,0	9,3	0,10	0,08
PSY			3	64	22,2	18,2	0,03	0,04
Ensemble			400	42 455	19,3	12,8	0,23	0,09
		Ciprofloxacine	CHU	20	16 912	22,9	26,0	0,59
	CH		173	30 167	23,8	28,6	0,37	0,30
	MCO		133	11 833	30,7	23,1	0,60	0,22
	CLCC		7	346	15,1	10,8	0,25	0,18
	HIA		3	326	17,2	14,9	0,42	0,38
	ESSR		61	2 215	31,1	29,6	0,29	0,22
	LOC		11	202	45,0	41,7	0,32	0,27
	PSY		3	64	31,5	33,3	0,04	0,04
	Ensemble		411	62 054	25,1	26,0	0,44	0,25

Tableau 4 : Pourcentage et incidence de la résistance bactérienne par type d'établissement en 2012 au niveau national

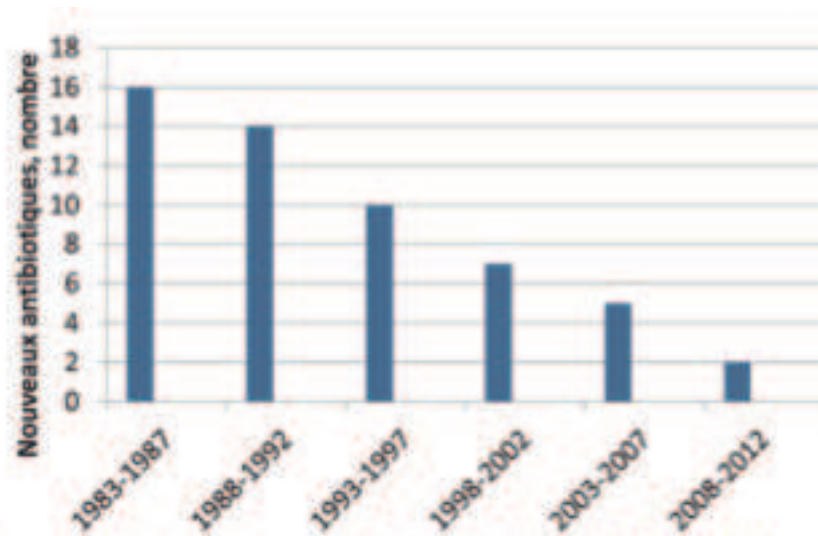
Micro-organismes	Antibiotique	Type	Nb ES	Nb souches testées	% résistance (taux global)	% résistance (médiane)	Souches résistantes pour 1 000 JH (taux global)	Souches résistantes pour 1 000 JH (médiane)
<i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime ou Ceftriaxone	CHU	23	41 930	8,3	8,9	0,51	0,53
		CH	224	156 240	6,9	6,5	0,47	0,39
	MCO	220	54 880	9,7	7,0	0,62	0,36	
	CLCC	9	1 287	9,4	7,5	0,40	0,28	
	HIA	5	1 961	9,3	8,5	0,64	1,00	
	ESSR	142	10 094	11,3	8,5	0,24	0,18	
	LOC	57	2 317	11,4	9,1	0,27	0,21	
	ESLD	4	98	20,4	14,3	0,17	0,11	
	PSY	37	1 536	7,8	6,0	0,04	0,02	
		Ensemble	721	270 343	7,9	7,1	0,45	0,30
	Ciprofloxacine	CHU	21	40 445	15,9	15,2	0,97	0,94
		CH	218	153 026	13,1	13,4	0,90	0,84
		MCO	220	55 836	14,9	14,3	0,98	0,77
		CLCC	9	1 562	15,4	13,8	0,78	0,82
		HIA	5	2 024	18,7	14,4	1,32	1,36
		ESSR	144	10 413	20,3	18,6	0,43	0,36
		LOC	57	2 363	20,9	20,0	0,49	0,40
		ESLD	4	98	28,6	29,4	0,24	0,29
		PSY	38	1 554	16,0	11,1	0,07	0,04
		Ensemble	716	267 321	14,3	14,8	0,81	0,62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime	CHU	23	10 602	13,1	10,3	0,20	0,14
		CH	201	23 048	12,2	11,7	0,13	0,10
		MCO	161	11 370	16,6	9,5	0,25	0,09
		CLCC	8	358	10,6	11,1	0,13	0,10
		HIA	5	517	10,4	11,4	0,19	0,22
		ESSR	71	2 057	13,1	10,0	0,09	0,06
		LOC	17	271	18,5	18,2	0,10	0,10
				Ensemble	488	48 251	13,5	11,1
	Imipénème	CHU	23	10 586	22,5	20,6	0,35	0,24
		CH	202	23 078	15,8	14,0	0,17	0,12
		MCO	160	11 248	24,8	10,0	0,38	0,08
		CLCC	8	357	19,6	19,1	0,24	0,18
		HIA	5	517	15,7	15,5	0,28	0,35
		ESSR	71	2 013	16,9	12,5	0,12	0,08
		LOC	17	268	10,1	8,0	0,06	0,04
				Ensemble	488	48 095	19,4	12,9
	Ciprofloxacine	CHU	23	10 595	26,1	23,2	0,40	0,35
		CH	199	23 032	27,0	26,2	0,28	0,22
		MCO	163	11 581	32,4	22,9	0,49	0,22
		CLCC	8	355	25,4	20,7	0,31	0,21
		HIA	5	517	19,3	17,6	0,35	0,39
		ESSR	74	2 109	29,4	25,8	0,21	0,15
		LOC	17	249	28,1	25,0	0,15	0,10
				Ensemble	491	48 466	28,1	25,0

Annexe 16 : Diagramme de Monnet-consommation des antibiotiques et résistance bactérienne



D'après D.L. Monnet, Ann Fr Anesth Réanim 2000 ;19 :409-17.

Annexe 17 : Nombre de nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine) par période de cinq ans



Source : Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2011), "Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives", *Clinical infectious diseases*.

Annexe 18 : comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, appréciée en Dose Définie Journalière pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Belgique	2.2	2.2	2.2	2.3	2.1	1.9		1.9	1.7		2.0		
Danemark	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.6	1.7	1.8	1.7	1.8	1.8		
Finlande	3.8	3.9	3.9	3.6	3.4	3.5	3.5	3.2	3.3	3.2	2.8		
France	2.8	2.8	2.7	2.3	2.3	2.4	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.3
Grèce	2.3	2.2	2.2	2.3						3.3			
Italie						0.2		1.5	2.3		2.1		
Lettonie			6.2		4.7	3.9	3.2	3.5	3.0	2.2	3.0		
Lituanie											2.4		
Luxembourg	2.2	2.1	2.4	2.4	2	2.1	2.1	2.2	2.2		2.1		
Pays-Bas	0.6	0.6	0.7								1.1		
Roumanie										2.6			
Suède	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.5	1.4	1.5	1.5	1.5		

Source : European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC). Le rapport 2010 présente des données actualisées pour 18 pays. Les données françaises 2012 sont provisoires.

Références bibliographiques

- ¹ **Fleming A.** Penicillin's finder assays its future. New York Times. 1945; 21.
- ² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [2000-2010]. juillet 2012. http://ansm.sante.fr/content/download/42639/553620/version/2/file/Rapport_Antibiotiques-10ans_2000-2010_Juillet2012.pdf , consulté le 13/06/2013.
- ³ European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (2012), Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp , consulté le 14/01/2014.
- ⁴ **Dumartin C, Rogues AM, L'Hériteau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, Giard M, Savey A, Angora P, Ali-Brandemeyer O, Machut A, Alfandari S, Rémy E, Schlemmer B, Touratier S, Vaux S.** Numéro thématique-Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques, 13 novembre 2012/n°42-43, 471-493.
- ⁵ Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, 18 novembre 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf , consulté le 13/06/2013.
- ⁶ ANSM. Communiqué de presse relatif à la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. Ministère chargé des affaires sociales et de la santé/Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt 18/11/13. <http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/communiqueresistanceantibiotiquescle02fdd1.pdf> , consulté le 28/11/2013.
- ⁷ **BOYE J-P.** *Vies et morts des antibiotiques, espoirs de renaissance.* MEDIC-ENTRELACS, 2000.
- ⁸ **FRENEY J. RENAUD F. LECLERCQ R. RIEGEL P.** *Précis de bactériologie*, 2^{ème} édition 2007.
- ⁹ Ministère des affaires sociales et de la santé. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. <http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html> , consulté le 16/08/2013.
- ¹⁰ Haut conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010. 71 pages. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf , consulté le 06/02/2014.

¹¹ Haut conseil de la santé publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. 2010.

http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090219_ERG.pdf , consulté le 16/01/2014

¹² Centers for disease control and prévention. Antibiotic resistance threats in the united states, 2013.

http://www.his.org.uk/files/3713/7941/9908/Antibiotic_Resistance_Threats_in_the_United_States_2013.pdf , consulté le 19/12/2013.

¹³ MARUCHITCH R. (2013). Antibiotiques, gare à la surdose animale. *Le Monde*, 12, 4-5.

¹⁴ Anses. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012-Volumes et estimation de l'exposition des animaux aux antibiotiques-octobre 2013,

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2012.pdf>, consulté le 14/01/2014.

¹⁵ Ministère de la santé. ECOANTIBIO-Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire.

http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf , consulté le 14/01/2014.

¹⁶ ANSES. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales Bilan 2012, octobre 2013.

<http://www.anses.fr/fr/documents/LABO-Ra-Resapath2012.pdf> , consulté le 13/01/2014.

¹⁷ Pitout JD. The latest threat in the war on antimicrobial résistance. *Lancet infectious disease* 2010 ; 10 :578-9.

¹⁸ Jauréguiberry S., Hussenet C. Bactéries multirésistantes d'importation : les bactéries voyageuses, les entretiens de bichat.

<http://www.lesentretiensdebichat.com/liste-publications-premium/infectiologie/bacteries-multiresistantes-dimportation-les-bacteries> , consulté le 15/01/2014.

¹⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Rapport de surveillance. Rapport épidémiologique annuel 2012 Résumé.

<http://www.ecdc.europa.eu/fr/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf> , consulté le 04/02/2014.

²⁰ Instruction n° DGOS/PF2/DGS/RI1/2014/08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.

<http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2014/Instruction/14012014.pdf>, consulté le 04/02/2014.

²¹ INVS. Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France-Bilan au 16 septembre 2013. www.invs.sante.fr/content/.../9/file/diaporama_bilan_EPC_160913.pdf, consulté le 18/12/2013.

²² European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report. The bacterial challenge : time to react. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf, consulté le 04/02/2014.

²³ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=963, consulté le 04/02/2014.

²⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2009. www.ecdc.europa.eu/en/.../1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf, consulté le 04/02/2014.

²⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe 2011. <http://www.ecdc.europa.eu/fr/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>, consulté le 04/02/2014

²⁶ Commission européenne. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. COM (2011) 748. Novembre 2011. http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf, consulté le 04/07/2013.

²⁷ ATB-Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Résultats 2012. Février 2014. <http://www.invs.sante.fr/raisin>, consulté le 16/03/2014.

²⁸ Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation no 53/Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances. Brève. L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques (Onerba) en France : 15 ans d'histoire. <https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE53-art6.pdf>, consulté le 26/06/2013.

²⁹ Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (27/11/2007). http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf, consulté le 28/05/2013.

³⁰ Ministère de la santé. Circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_272_260809-2.pdf, consulté le 06/07/2013.

³¹ Legifrance. Instruction n°103 du 15 mars 2013 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2012 (ICATB2).

http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/03/cir_36662.pdf, consulté le 14/11/2013.

³² Infectiologie. Info-antibio lettre n°29 septembre 2012. L'indicateur ICATB2.

<http://www.infectiologie.com/site/info-antibio.php>, consulté le 02/07/2013.

³³ OMÉDIT. Synthèse régionale ICATB 2011.

http://www.omedit-hautenormandie.fr/groupe_de_travail_anti_infectieux_035.html, consulté le 26/06/2013.

³⁴ CCLIN paris nord. Programme régional de lutte contre les infections associées aux soins en Haute-Normandie 2010-2013.

http://www.cclinparisnord.org/REGION/HTN/PRIAS_HN.pdf, consulté le 02/02/2014.

³⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » novembre 2013.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>, consulté le 17/02/2014.

³⁶ Ministère de la santé. Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_230306.pdf, consulté le 17/06/2013.

³⁷ Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.

<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>, consulté le 05/06/2013.

³⁸ OMÉDIT. Evolution des consommations régionales des antibiotiques entre 2010 et 2012 Groupe de travail anti-infectieux 10/04/2014,

http://www.omedit-hautenormandie.fr/groupe_de_travail_anti_infectieux_035.htm, consulté le 15/05/2014.

³⁹ Infectiologie. Info-antibio lettre n°39 septembre 2013 Place du référent antibiotiques à l'hôpital. <http://www.infectiologie.com/site/info-antibio.php> , consulté le 01/10/2013.

⁴⁰ Legifrance. Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027979376&dateTexte=&categorieLien=id> , consulté le 14/02/2014.

⁴¹ Cclin Paris-Nord. Surveillance des bactéries multirésistantes (hors Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Rapport des résultats 2009, 2010.

http://www.cclinparisnord.org/BMR/2009/Rapport_BMR2009.pdf, consulté le 12/07/2013.

⁴² Comité de pilotage ATB-RAISIN. Il faut réduire les consommations d'antibiotiques à l'hôpital aussi : focus sur les céphalosporines de 3^{ème} génération. Janvier 2014.

<http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/C3G-version01-2014plan.pdf> , consulté le 05/02/2014.

⁴³ BMR-Raisin. Surveillance nationale des bactéries multirésistantes, sur le site de l'InVS.

<http://www.invs.sante.fr/raisin/>, consulté le 04/08/2013.

⁴⁴ Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012.

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>, consulté le 04/02/2014.

⁴⁵ European Centre for Disease Prevention and Control Résumé des données récentes sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union Européenne octobre 2013.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Donnees_europeennes_de_resistance_aux_antibiotiques_octobre_2013.pdf , consulté le 04/02/2014.

⁴⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010, ESAC-Net, March 2013.

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>, consulté le 04/02/2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DURAND Anne-Laure

Analyse des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-Normandie

RESUME

On assiste ces trente dernières années à une augmentation des résistances bactériennes à l'échelle mondiale, liée notamment à une surconsommation d'antibiotiques chez l'homme et l'animal. Cette augmentation considérable, combinée à la raréfaction des antibiotiques disponibles contre les bactéries résistantes, représente un problème majeur et grandissant de santé public.

Dans ce contexte, la France a développé une politique à la fois de maîtrise de la diffusion des souches résistantes et de bon usage des antibiotiques.

Le travail de cette thèse est de dresser un état des lieux du niveau de consommation et de résistance dans huit établissements de santé de Haute-Normandie de 2010 à 2012.

L'étude présente tout d'abord une analyse, évolutive et comparative, des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes. Puis les résultats de consommation et de résistance ont été confrontés afin de chercher une corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. L'interprétation des résultats a intégré deux facteurs : la politique de bon usage des antibiotiques mise en œuvre par chaque établissement au travers de l'ICATB Version 1, et l'écologie bactérienne. Les huit établissements peuvent ainsi se situer entre eux, et par rapport aux autres établissements de la région et de France.

Le suivi et l'analyse de ces données constituent donc un premier pas indispensable de la démarche de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et s'intègrent dans les actions du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, lequel fixe un objectif de réduction des consommations totales des antibiotiques (ville et hôpital) de 25% en 5 ans.

MOTS CLES : Consommation-Résistance-Bactéries multirésistantes- Antibiotique- Surveillance- Bon usage-Pression de sélection-Impasse thérapeutique

JURY

Président : Mme PESTEL-CARON Martine, Docteur en microbiologie

Membres : Mme REMY Elise, Docteur en pharmacie

Mme THARASSE-BLOCH Christine, Maître de conférences en chimie thérapeutique

Mr ETIENNE Manuel, Docteur en maladies infectieuses

DATE DE SOUTENANCE : 5 juin 2014

